

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-504883

(P2007-504883A)

(43) 公表日 平成19年3月8日 (2007.3.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A61B 5/1484 (2006.01)</b>	A61B 5/14 323	2G059
<b>G01N 21/17 (2006.01)</b>	G01N 21/17 610	4C038
<b>A61B 5/1455 (2006.01)</b>	G01N 21/17 625	4C601
<b>A61B 8/00 (2006.01)</b>	A61B 5/14 322	
	A61B 8/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)

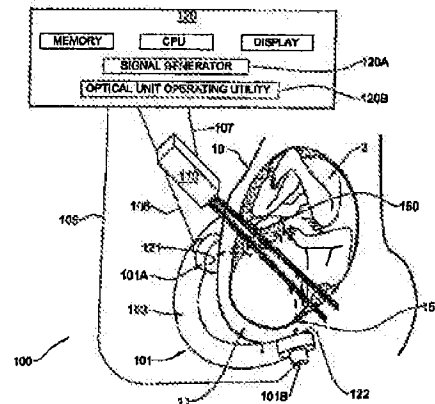
(21) 出願番号	特願2006-526006 (P2006-526006)	(71) 出願人	506083637
(86) (22) 出願日	平成16年9月12日 (2004.9.12)		オルーニム メディカル リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月28日 (2006.4.28)		イスラエル国 61323 テル アビブ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2004/000835		バヴリ ストリート 16 ビー. オー
(87) 国際公開番号	W02005/025399		ボックス 32372
(87) 国際公開日	平成17年3月24日 (2005.3.24)	(74) 代理人	100105050
(31) 優先権主張番号	60/502, 212		弁理士 鷲田 公一
(32) 優先日	平成15年9月12日 (2003.9.12)	(72) 発明者	バルバーグ ミハエル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イスラエル国 96190 エルサレム
(31) 優先権主張番号	60/502, 210		ノフ ハリム 19
(32) 優先日	平成15年9月12日 (2003.9.12)	(72) 発明者	ベリーーシェクター リバイタル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イスラエル国 75582 リション レ
(31) 優先権主張番号	60/553, 142		ツィオン ハティツモレト ストリート
(32) 優先日	平成16年3月16日 (2004.3.16)		52
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 対象領域の非侵襲的光学モニタリング

## (57) 【要約】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的光学モニタリングに使用される方法とシステムを提示する。当該システムは、測定ユニットと制御ユニットを備える。測定ユニットは、照射アセンブリ (101A) と光検出アセンブリ (101B) とを有し、採集光を示す測定データを生成する光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニット (110) と、を備える。測定ユニットは、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射領域と重なり対象領域外の領域とは実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するという動作条件を提供する。測定データは、超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示し、対象領域と対象領域外の領域のそれぞれの光応答を識別可能にする。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータを非侵襲的にモニタするのに使用されるモニタリング・システムであって、

・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、照射された身体部位からの散乱光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備え、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射領域と重なり対象領域外の領域とは実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するという動作条件を提供するように構成され動作可能であり、これにより測定データは超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示すことになり、これにより対象領域と対象領域外の領域のそれぞれの光応答を識別可能にする測定ユニットと、

・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに対する応答性を有し、測定データから対象領域の光応答に対応したデータ部分を抽出し、対象領域の前記少なくとも一つのパラメータを判定するように測定データを処理解析するようにプログラムされている制御ユニットと、を備えるシステム。

## 【請求項 2】

音響ユニットは、非収束的な超音波放射を発生するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 3】

対象領域の酸素飽和度を判定するために構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4】

対象領域の所望のパラメータを判定するために酸素測定の利用するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 5】

対象領域の所望のパラメータを判定するためにパルス酸素測定の利用するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 6】

測定ユニットは、時間と照射光の波長の少なくとも一方の関数として超音波標識付け光信号の変動を示す測定データを生成するように構成され動作可能であり、制御ユニットは、信号の最大値／最小値を判定し、酸素飽和度を算出するために超音波標識付け光信号の変動を解析するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 7】

制御ユニットは、光学ユニットと音響ユニットの、前記動作条件を満たす最適な位置取りを提供するようにプログラムされて動作可能である請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 8】

制御ユニットは、前記最適な位置取りを提供するように、音響放射の伝播方向と照射アセンブリと検出アセンブリの少なくとも一方との間の相対変位を与えるように動作可能である請求項 7 記載のシステム。

## 【請求項 9】

照射アセンブリは、少なくとも二つの間隔の離れた光出力ポートを規定するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 10】

制御ユニットは、前記動作条件を提供するために、光出力ポートのうちの少なくとも一つを測定のために選択するように動作可能である請求項 9 記載のシステム。

## 【請求項 11】

検出アセンブリは、少なくとも二つの間隔の離れた光入力ポートを規定するように構成される請求項 1 記載のシステム。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 2】

制御ユニットは、前記動作条件を提供するために、光入力ポートのうちの少なくとも一つを測定のために選択するように動作可能である請求項 1 1 記載のシステム。

## 【請求項 1 3】

検出アセンブリは、少なくとも二つの間隔の離れた光入力ポートを規定するように構成される請求項 1 0 記載のシステム。

## 【請求項 1 4】

前記動作条件を提供するために、光入力ポートのうちの少なくとも一つを測定のために選択するように動作可能である請求項 1 3 記載のシステム。

## 【請求項 1 5】

制御ユニットは、音波伝播の方向に対して光入力または出力ポートのうちの少なくとも一つを移動させるように動作可能である請求項 8 記載のシステム。

## 【請求項 1 6】

照射アセンブリは、少なくとも二つの異なる波長の照射光を発生するように構成され動作可能である請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 1 7】

二つの異なる波長は、身体内の酸素化ヘモグロビンと非酸素化ヘモグロビンにより異なって吸収される波長として選択される請求項 1 6 記載のシステム。

## 【請求項 1 8】

二つの異なる波長は、身体内の組織または液体成分により同じ吸収を示すことで特徴づけられた波長として選択される請求項 1 6 記載のシステム。

## 【請求項 1 9】

二つの異なる波長は、身体内の組織または液体成分により異なって散乱されるものとして選択される請求項 1 8 記載のシステム。

## 【請求項 2 0】

照射アセンブリは、前記少なくとも二つの異なる波長をそれぞれ、異なる時間に発生するように動作可能である請求項 1 6 記載のシステム。

## 【請求項 2 1】

少なくとも二つの波長は、周波数特性と位相特性の少なくとも一方により異なって変調される請求項 1 6 記載のシステム。

## 【請求項 2 2】

少なくとも二つの波長は、周波数特性と位相特性の少なくとも一方により異なって変調される請求項 2 0 記載のシステム。

## 【請求項 2 3】

検出アセンブリは、当該動作条件にあるとき、対象領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光の両方を検出する光入力ポートを規定するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 2 4】

検出アセンブリは、当該動作条件にあるとき、光入力ポートの少なくとも一つが対象領域から来る標識付け光を採集し、光入力ポートの少なくとも他の一つが対象領域外の領域からの非標識付け散乱光を採集するように、少なくとも二つの間隔の離れた光入力ポートのアレイを規定するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 2 5】

制御ユニットは、前記動作条件を提供するために、音響ユニットの作動後、所定の時間、光学ユニットを作動させるようにプログラムされる請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 2 6】

前記所定の時間は、所定の周波数の音波が、照射光との重なりが提供される領域に到達するまでに要する時間に相当する請求項 2 5 記載のシステム。

## 【請求項 2 7】

光入力ポートのうち少なくとも一つは、光出力ポートの近傍に置かれ、それにより対象

10

20

30

40

50

領域外の領域からの散乱光を採集し、少なくとも他の一つの光入力ポートは、光出力ポートからより大きく離れた位置に置かれ、それにより対象領域から来る超音波放射で標識付けられている光を採集する請求項 1 1 記載のシステム。

【請求項 2 8】

光入力ポートのうち少なくとも一つは、光出力ポートの近傍に置かれ、それにより対象領域外の領域からの非標識付け散乱光を採集し、少なくとも他の一つの光入力ポートは、光出力ポートからより大きく離れた位置に置かれ、それにより外部領域を通り対象領域から来る超音波標識付け光を採集する請求項 1 1 記載のシステム。

【請求項 2 9】

制御ユニットは、照射光に対する対象領域外の領域の光応答の特性を示すデータを判定するために、前記少なくとも一つの入力ポートにより生成された第一の測定データを処理、解析し、前記少なくとも他の一つの入力ポートにより生成された第二の測定データの処理、解析において光応答特性を示す前記データを利用し、その結果、対象領域の光応答を抽出するようにプログラムされる請求項 2 8 記載のシステム。

10

【請求項 3 0】

制御ユニットは、光入力ポートのうちの少なくとも一つを音響ユニットの作動後、所定の時間、作動させて、それにより前記動作条件を提供するようにプログラムされる請求項 1 1 記載のシステム。

【請求項 3 1】

前記所定の時間は、所定の周波数の音波が照射光との重なりが提供される領域に到達するまでに要する時間に相当する請求項 3 0 記載のシステム。

20

【請求項 3 2】

光入力ポートのうちの前記少なくとも一つは、光出力ポートの近傍に置かれ、それにより対象領域外の領域からの非標識付け散乱光を採集し、前記少なくとも他の一つの入力ポートは、少なくとも他の一つの入力ポートの位置に比較して出力ポートから大きく離れた位置に置かれ、それにより対象領域外の領域を通り、したがって外部領域により影響を受けている、対象領域から来る標識付け光を採集する請求項 3 1 記載のシステム。

【請求項 3 3】

制御ユニットは、照射光に対する対象領域外の領域の光応答の特性を示すデータを判定するために、前記少なくとも一つの入力ポートにより生成された第一の測定データを処理、解析し、前記少なくとも他の一つの入力ポートにより生成された第二の測定データの処理、解析において光応答特性を示す前記データを利用し、その結果、対象領域の光応答を抽出するようにプログラムされる請求項 3 2 記載のシステム。

30

【請求項 3 4】

身体に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、照射アセンブリと検出アセンブリのそれぞれの少なくとも光出力ポートと光入力ポートを担持する請求項 1 記載のシステム。

【請求項 3 5】

前記サポート構造体は、照射アセンブリと検出アセンブリを担持する請求項 3 4 記載のシステム。

40

【請求項 3 6】

前記サポート構造体は、音響ユニットを担持する請求項 3 4 記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記サポート構造体は、音響ユニットの超音波出力ポートを担持する請求項 3 4 記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記サポート構造体は、柔軟であり身体を包む請求項 3 4 記載のシステム。

【請求項 3 9】

音響ユニットは、連続波、パルス、バーストのうちの一つの形態で超音波放射を発生するように構成される請求項 1 記載のシステム。

50

## 【請求項 4 0】

音響ユニットは、焦点距離が音響ユニットから対象領域までの距離に相当する、収束的な超音波放射を発生するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 1】

音響ユニットは、超音波トランスデューサのアレイを備える請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 2】

測定のための前記動作条件を提供するために、制御ユニットは、身体内部の照射体積からの超音波の反射を示すデータを受信し、当該照射体積の画像を示すデータを生成し、前記画像データを解析するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 3】

制御ユニットは、身体内部の照射体積からの超音波の反射を示すデータを受信し、超音波放射反射におけるドップラー偏移を示すデータを判定するように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 4】

超音波放射の前記所定の周波数範囲は、50kHzから8MHzまでである請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 5】

超音波放射は、1MHzより低い周波数である請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 6】

対象領域の酸素飽和レベル及び対象領域中の物質または構造体の濃度のうちの少なくとも一つのパラメータをモニタするのに使用されるように構成される請求項 1 記載のシステム。

## 【請求項 4 7】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータを非侵襲的にモニタするのに使用されるモニタリング・システムであって、

- ・ 照射光を発生し、かつ光を採集し、採集された光を示す測定データを生成するように構成された光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の非収束的な音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備え、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射領域と重なり対象領域外の領域内では実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するという動作条件を提供するように構成され動作可能であり、これにより測定データは超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示すことになり、これにより対象領域と対象領域外の領域のそれぞれの光応答を識別可能にする測定ユニットと、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに対する応答性を有し、測定データから対象領域の光応答に対応したデータ部分を抽出し、対象領域の前記少なくとも一つのパラメータを判定するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされている制御ユニットと、を備えるシステム。

## 【請求項 4 8】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用されるシステムであって、

- ・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備える測定ユニットと、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに対する応答性を有し、測定データから対象領域の光応答を示すデータを抽出し、少なくとも一つの所望のパラメータを判定するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされており、測定のための動作条件を満たすために光学ユニットと音響ユニットの最適な位置取りを提供するように動作可能であり、前記動作条件は、所定

10

20

30

40

50

の周波数範囲の音波と照射光が対象領域内で重なり対象領域外の領域では実質的に重ならないようにし、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するようにすることであり、これにより測定データは超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示すことになり、これにより対象領域の光応答に対応したデータ部分を測定データから抽出し、対象領域の前記少なくとも一つのパラメータを判定するように測定データを解析可能にしている制御ユニットと、を備えるシステム。

【請求項 49】

胎児関連対象領域の少なくとも一つのパラメータを非侵襲的にモニタするのに使用されるシステムであって、

- ・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備える測定ユニットと、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに対する応答性を有し、測定データから対象領域の光応答を示すデータを抽出し、対象領域の少なくとも一つの所望のパラメータを判定するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされており、測定のための動作条件を満たすために光学ユニットと音響ユニットの最適な位置取りを提供するように動作可能であり、前記動作条件は、所定の周波数範囲の音波と照射光が対象領域内で重なり、対象領域外の母体組織領域では実質的に重ならないようにし、かつ検出アセンブリが胎児関連領域からの散乱光と母体組織領域からの散乱光を採集するようにすることであり、これにより測定データは胎児関連領域により散乱された標識付け光と母体組織領域により散乱された標識付け光及び非標識付け光を示すことになり、これにより胎児関連領域の光応答を示すデータを抽出し、胎児関連領域の少なくとも一つの所望のパラメータを判定するように測定データを解析可能にしている制御ユニットと、を備えるシステム。

【請求項 50】

人間または動物の体内の対象領域の酸素飽和レベルの非侵襲的モニタリングに使用されるシステムであって、

- ・ 少なくとも二つの異なる波長の光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有するパルス酸素測定ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備える測定ユニットと、

- ・ パルス酸素測定ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに対する応答性を有し、前記少なくとも二つの波長の各々において、超音波標識付け光信号の時間依存変動を判定し、対象領域の酸素飽和度を算定するために当該時間変動を解析するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされている制御ユニットと、を備えるシステム。

【請求項 51】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータをモニタするためのシステムで使用されるプローブ装置であって、当該プローブはある身体部位に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、光源アセンブリに光学的に連結されている間隔の離れた関係に配置された少なくとも二つの光出力ポートのアレイ、光検出アセンブリに光学的に連結されている間隔の離れた関係に配置された光入力ポートのアレイ、及び音響ユニットの少なくとも一つの音響出力ポートを担持し、光ポートと音響ユニットの配置は、前記光出力ポートの少なくとも一つ、光入力ポートの少なくとも一つ、及び音響出力ポートの少なくとも一つの選択が可能となるようになされており、この選択により、前記少なくとも一つの選択された音響出力ポートから来る所定の周波数範囲の音波と前記少

なくとも一つの選択された光出力ポートから来る照射光が体内の対象領域内で重なり、前記少なくとも一つの光入力ポートが重なり領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光を採集するようにされる装置。

【請求項 5 2】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータをモニタするためのシステムで使用されるプローブ装置であって、当該プローブはある身体部位に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、光源アセンブリに光学的に連結された少なくとも一つの光出力ポート、光検出アセンブリに光学的に連結された少なくとも二つの光入力ポート、及び音響ユニットの少なくとも一つの音響出力ポートを担持し、光ポートと音響ポートの配置は、測定のために光ポートと音響ポートの選択が可能となるようになされており、選択されたポートを用いて、所定の周波数範囲の音波と照射光が体内の対象領域内で重なり、少なくとも一つの光入力ポートが重なり領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光を採集するようにされる装置。

10

【請求項 5 3】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータをモニタするためのシステムで使用されるプローブ装置であって、当該プローブはある身体部位に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、光源アセンブリに光学的に連結された少なくとも二つの光出力ポート、光検出アセンブリに光学的に連結された少なくとも一つの光入力ポート、及び音響ユニットの少なくとも一つの音響出力ポートを担持し、光ポートと音響ポートの配置は、測定のために光ポートと音響ポートの選択が可能となるようになされており、選択されたポートを用いて、所定の周波数範囲の音波と照射光が体内の対象領域内で重なり、検出された光は重なり領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光を含むようにされる装置。

20

【請求項 5 4】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用される方法であって、所定の周波数範囲の音波と照射光が対象領域内で重なり対象領域外の領域とは実質的に重ならないことを提供し、それにより超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分を含む散乱光を含む採集された光を示す測定データを生成し、それにより対象領域の光応答を採集された光の他のすべての光の部分から抽出可能にするように光学ユニットと音響ユニットを作動させる方法。

30

【請求項 5 5】

非収束的な超音波放射で対象領域を照射する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 6】

収束的な超音波放射で対象領域を照射する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 7】

対象領域の酸素飽和度を判定するために用いる請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 8】

対象領域の所望のパラメータを判定するために酸素測定の利用する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 9】

対象領域の所望のパラメータを判定するためにパルス酸素測定の利用する請求項 5 4 記載の方法。

40

【請求項 6 0】

少なくとも二つの異なる波長の照射光を照射し、時間と照射光の波長の少なくとも一方の関数として超音波標識付け光信号の変動を示す測定データを生成する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 6 1】

信号の最大値／最小値を判定し、対象領域の酸素飽和度を算出するために時間変動を解析する請求項 6 0 記載の方法。

【請求項 6 2】

50

音響放射の伝播方向と光学ユニットの照射アセンブリ及び検出アセンブリの少なくとも一方との間の相対変位を与える請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 6 3】

光学ユニットの間隔の離れた複数の光出力ポートから少なくとも一つの光出力ポートを測定のために選択する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 6 4】

光学ユニットの間隔の離れた複数の光入力ポートから少なくとも一つの光入力ポートを測定のために選択する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 6 5】

光学ユニットの間隔の離れた複数の光入力ポートから少なくとも一つの光入力ポートを測定のために選択する請求項 6 3 記載の方法。 10

【請求項 6 6】

音波伝播の方向に対して光学ユニットの光入力または光出力ポートのうちの少なくとも一つを移動させる請求項 6 2 記載の方法。

【請求項 6 7】

外部領域に囲まれた対象領域に超音波イメージングを適用する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 6 8】

イメージングは前記音響ユニットを用いて実行される請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 6 9】

照射された身体部位からの超音波放射の反射を検出し、検出された反射におけるドップラー偏移を判定する請求項 5 4 記載の方法。 20

【請求項 7 0】

少なくとも二つの異なる波長の光を発生するように光学ユニットの照射アセンブリを作動させる請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 7 1】

前記少なくとも二つの異なる波長は、酸素化ヘモグロビンと非酸素化ヘモグロビンにより異なって吸収される請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 2】

前記少なくとも二つの異なる波長は、組織または液体成分により同様に吸収される請求項 7 0 記載の方法。 30

【請求項 7 3】

前記少なくとも二つの異なる波長は、組織または液体成分により異なって散乱される請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 7 4】

前記少なくとも二つの異なる波長をそれぞれ、異なる時間に発生するように照射アセンブリを作動させる請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 5】

周波数特性と位相特性の少なくとも一方により異なって変調された前記少なくとも二つの異なる波長の照射光を発生するように、照射アセンブリを作動させる請求項 7 0 記載の方法。 40

【請求項 7 6】

周波数特性と位相特性の少なくとも一方により異なって変調された前記少なくとも二つの異なる波長の照射光を発生するように、照射アセンブリを作動させる請求項 7 4 記載の方法。

【請求項 7 7】

対象領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光の両方を検出する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 7 8】

光学ユニットの間隔の離れた少なくとも二つの光入力ポートを、光入力ポートの少なくとも一つが対象領域からの散乱光を採集し、光入力ポートの少なくとも他の一つが外部領 50



域からの散乱光を採集するように作動させる請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 7 9】

音響ユニットの作動後、所定の時間、光学ユニットを作動させ、前記所定の時間は、所定の周波数の音波が照射光との重なりが提供される対象領域に到達するまでに要する時間に相当する請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 8 0】

光学ユニットの間隔の離れた少なくとも二つの光入力ポートを、光入力ポートの少なくとも一つが、対象領域外の領域からの非標識付け散乱光を採集し、光入力ポートの少なくとも他の一つが、対象領域外の領域を通り対象領域から来る標識付け光を採集するように作動させる請求項 5 4 記載の方法。

10

【請求項 8 1】

対象領域外の領域からの非標識付け散乱光を、光出力ポートの近傍に置かれた前記少なくとも一つの光入力ポートで採集し、対象領域外の領域を通り対象領域から来る標識付け光を、光出力ポートからより大きく離れた前記少なくとも他の一つの光入力ポートで採集する請求項 8 0 記載の方法。

【請求項 8 2】

照射光に対する対象領域外の領域の光応答の特性を示すデータを判定するために、前記少なくとも一つの入力ポートにより生成された第一の測定データを処理、解析し、前記少なくとも他の一つの入力ポートにより生成された第二の測定データの処理、解析において光応答特性を示す前記データを利用し、その結果、第二の測定データから対象領域の光応答を示すデータを抽出する請求項 8 1 記載の方法。

20

【請求項 8 3】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは、酸素飽和レベル及び対象領域中の基質または構造体の濃度のうち少なくとも一つを含む請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 8 4】

胎児の状態の非侵襲的モニタリングに用いられる請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 8 5】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは胎児の血液のパラメータである請求項 8 4 記載の方法。

【請求項 8 6】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは酸素飽和レベルを含む請求項 8 4 記載の方法。

30

【請求項 8 7】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは胎児内の物質または構造体の濃度を含む請求項 8 4 記載の方法。

【請求項 8 8】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは羊水内の物質または構造体の濃度を含む請求項 8 4 記載の方法。

【請求項 8 9】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは胎児の肺の成熟レベルを含む請求項 8 8 記載の方法。

40

【請求項 9 0】

羊水中の層状体の存在及び濃度を判定する請求項 8 9 記載の方法。

【請求項 9 1】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは、羊水内の胎便の存在及びその濃度のうち少なくとも一つを含む請求項 8 8 記載の方法。

【請求項 9 2】

前記少なくとも一つの所望のパラメータは、羊水内の血液の存在及びその濃度のうち少なくとも一つを含む請求項 8 8 記載の方法。

【請求項 9 3】

50

胸膜液、心嚢液、腹水及び滑液などの血管外液の光学的特性の非侵襲的モニタリングに用いられる請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 9 4】

酸素飽和レベルの非侵襲的モニタリングに使用される方法であって、パルス酸素測定において光の超音波標識付けを適用し、時間と照射光の波長の少なくとも一方の関数として超音波標識付け光信号の変動を示す測定データを得て、酸素飽和レベルを算出するために測定データを解析する方法。

【請求項 9 5】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用される方法であって

- ・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットを用意し、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットを用意し、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットの相互に対する及び対象領域に対する最適な位置取りを提供し、前記最適な位置取りは、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射光と重なり対象領域外の領域には実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが重なり領域からの及び対象領域外の領域からの散乱光を採集する状態をもたらし動作条件を満たし、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットを最適な位置にある状態で作動させ、超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分とを有する散乱光を含む採集された光を示す測定データを生成し、それにより対象領域の光応答を採集された光の他のすべての光の部分から抽出可能にする方法。

【請求項 9 6】

胎児関連対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用される方法であって、

- ・ 照射光のための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットを用意し、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットを用意し、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットの相互に対する及び胎児関連対象領域に対する最適な位置取りを提供し、前記最適な位置取りは、所定の周波数範囲の音波が胎児関連対象領域内で照射光と重なり胎児関連対象領域外の母体組織領域では実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが胎児関連対象領域からの及び母体組織領域からの散乱光を採集する状態をもたらし動作条件を満たし、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットを最適な位置にある状態で作動させ、超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分とを有する散乱光を含む採集された光を示す測定データを生成し、それにより胎児関連対象領域の光応答を示すデータ部分を測定データから抽出可能にする方法。

【請求項 9 7】

胎児関連対象領域は、胎児のみを含む請求項 9 6 記載の方法。

【請求項 9 8】

前記少なくとも一つのパラメータは、酸素飽和レベル及び胎児領域中の物質または構成物の濃度の少なくとも一つを含む請求項 9 7 記載の方法。

【請求項 9 9】

胎児関連対象領域は、羊水領域のみを含む請求項 9 6 記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記少なくとも一つのパラメータは、胎児の肺の成熟レベル、層状体の存在、層状体の濃度、胎便の存在、胎便の濃度、血液の存在、及び血液の濃度のうち少なくとも一つを含む

10

20

30

40

50

む請求項 9 9 記載の方法。

【請求項 1 0 1】

人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリング用に構成されたモニタリング・システムを作動させるための方法であって、当該システムは、光学ユニットと所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットとを備え、当該方法は、

測定のための動作条件を満たすために光学ユニットと音響ユニットの相互に対する及び対象領域に対する最適な位置取りを提供するように当該モニタリング・システムを作動し、前記動作条件は、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で光学ユニットにより発生された照射光と重なり対象領域外の領域では実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの及び対象領域外の領域からの散乱光を採集する状態をもたらし、これにより超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分を有する散乱光を示す測定データを得て、前記測定データから対象領域の光応答を示すデータ部分を抽出可能にする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、血液中の酸素飽和度及び／または被分析物の濃度などの人体内の対象領域のパラメータの非侵襲的モニタリングのための方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

子宮内の胎児の健康のモニタリングは、非常に重要であり、胎児の各種のパラメータについて定期的に行われる。モニタすべき重要なパラメータの一つに酸素飽和度がある。酸素飽和度の非侵襲的測定を可能にするために、様々な技法が開発されてきた。

【0 0 0 3】

例えば、特許文献 1 は、胎児内の血液の酸素飽和度の確実な臨床的判断のための酸素濃度計を開示している。この技法は、光ファイバに結合される多周波数光源を利用する。ファイバの出力は、胎児の血液含有組織を照射するために使用される。反射光が伝送されて装置に戻り、装置では、複数の周波数にて光の強度が同時に検出される。その結果得られるスペクトルを解析し、酸素飽和度を判定する。解析方法は、多変量検量技法を用いる。多変量検量技法では、非線形スペクトル応答を補償し、干渉性スペクトル応答をモデル化し、異常値データを高感度で検出する。

【0 0 0 4】

胎児の動脈血液酸素化を判定するためのパルス酸素測定に基づく技法が、非特許文献 1 に開示されている。

【0 0 0 5】

特許文献 2 は、高密度の混濁媒質の周波数符号化超音波変調光トモグラフィのための方法及び装置を記載している。この装置は、超音波トランスデューサに印加される周波数掃引信号を発生させる関数発生器を含む。超音波トランスデューサは混濁媒質中に超音波を発生させる。レーザからのコヒーレント光を混濁媒質に通過させ、そこで光は超音波により変調される。光電子増倍管が混濁媒質を通過する光を検出する。光電子増倍管からの信号はオシロスコープに供給され、さらにコンピュータに供給され、コンピュータでは、異なる周波数における光強度の差により混濁媒質中の目標物の位置を特定可能にする。

【0 0 0 6】

子宮内の胎児の健康のモニタリングのために従来使用されてきた技法は、胎児に近位の母体腹部の皮膚に何個かのセンサを取り付けることにより胎児の心拍数（FHR）を測定することを利用している。これらのセンサは音波を伝送し、胎児の心臓から反射した音波のドップラー偏移を示すデータを提供し、ドップラー偏移に基づいた心拍数の算定を可能にする。正常な胎児の心拍数（FHR）のパターンは、通常、正常な十分に酸素が与えられた赤子の分娩に関連付けられる。しかし、安心できない FHR が常に、障害のある赤子の分娩

に関連付けられるわけでない。

【0007】

安心できないFHRの場合、胎児の血液の酸素飽和レベルは、破水後にのみ測定することができ、胎児の血液のpHレベルを測定する、胎児の頭皮のサンプリングにより、または陣痛中の胎児頭部の出現部分にパルス酸素濃度計を取り付けることにより測定することができる。これらの方法はどちらも、胎児の頭皮及び／または頬に手で触れることが可能になる破水後に行われる。

【0008】

胎児の健康をモニタするために実行すべき別の重要な手順は、早産の場合の主な懸案事項の一つである胎児の肺の成熟度の評価を含む。新生児が娩出され肺が未熟である場合、その新生児は呼吸窮迫症候群（RDS）を発症するおそれがあり、これは、胎児死亡、または長期間にわたる反復的な呼吸困難のいずれかをもたらすことがある。

【0009】

妊娠中に介入が考慮される場合（帝王切開または陣痛誘発など）及び肺の成熟度を評価する必要がある場合、羊水が抜き取られる。薄層クロマトグラフィーを使用して羊水中のリン脂質をレシチン／スフィンゴミエリン比として測定することが、胎児の肺の成熟度を予測する上での確立された臨床診断法であった。これは臨床的な「最も基準になる」方法であるが、依然として時間のかかるプロセスであり、実験室内及び実験室間での大きな変動率があり、専門的スキルを必要とする。加えて、羊水抜き取りの手順自体が侵襲的であり、流産の危険が少しある。肺の成熟レベルを評価するために用いられるほかの技法は、一定体積の羊水中の層状体の個数を測定すること、羊水中のプロスタグランジン・レベルを測定すること、およびサンプル羊水の蛍光偏光を測定することを含む。

【0010】

胎児が、例えば臍帯による頸部圧迫の結果、ひどく苦痛を受けている場合、腸内容物、胎便が羊水（AF）内に流れ込むことがある。妊娠後期の管理において羊水の胎便汚染を見極めることが重要である。それは、42週の妊娠期間ですべての胎児のほぼ3分の1に見られる。分娩中に胎児が息を切らす場合には、粘着性の胎便を上気道内に吸い込むことにより部分的な気道閉塞を引き起こしている。胎便吸引症候群は、すべての分娩のうち0.2%～1%の率で発生し、18%と高い死亡率を伴う。この疾患は、すべての出生前死亡のうち2%の原因となっている。

【0011】

今日まで、胎便で汚染された羊水は、破水後、羊水を抜き取る際に診断される。しかし、胎児の頭部が骨盤にきつく嵌っている場合、羊水が排出されないため、潜在的に気道に害を及ぼす結果になる誤診につながる。

【特許文献1】米国特許第5,494,032号明細書

【特許文献2】米国特許第6,041,248号明細書

【非特許文献1】A. Zourabian et al., "Trans-abdominal monitoring of fetal arterial blood oxygenation using pulse oxymetry", Journal of Biomedical Optics, Vol. 5, No. 4, October 2000, pp. 391-405

【非特許文献2】Lev A. and B. G. Sfez Optics Letters (2002) 27 (7) 473-475

【非特許文献3】Leveque-Fort et al. Optics Communication 196 127-131 (2001)

【非特許文献4】Keinle et al. in Physics in Medicine and Biology 44: 2689-2702 (1999)

【非特許文献5】F. Rousseau, P. Hellier, C. Barillot, "Calibration Method for 3D Freehand Ultrasound", In Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, MICCAI'03, Montreal, Canada, November 2003

【発明の開示】

【0012】

したがって、新規な非侵襲的方法及び装置を提供することによって人体内の対象領域のパラメータの非侵襲的モニタリングを容易にする技術が求められている。

## 【0013】

本発明の技術は、例えば、血液中の被分析物の濃度、人体内の液体の貯留部または組織領域、並びに子宮内の胎児の状態（例えば、破水前における、胎児の酸素飽和レベルや胎児の血液中の被分析物の濃度、及び胎児の肺の成熟度や胎便の存在）といった人体内の対象領域の血液及び／または組織のパラメータ及び／または液体のパラメータをモニタすることを提供する。

## 【0014】

「対象領域」という語は、体内の組織領域もしくは貯留部または空洞に包含される液体を意味するものと理解すべきである。対象領域は、胎児の領域（例えば、胎児の頭部）、羊水、血管近傍部などでもよい。ここでの「胎児関連対象領域」という語は胎児領域と羊水領域のどちらかを意味する。

10

## 【0015】

本発明の主要な思想は、本発明では選択された体積における対象領域（例えば、胎児、羊水、血管）と対象領域外の周囲のそれぞれの光応答の識別及び／またはパルス酸素測定に基づく測定の顕著な改良を目的として、光の超音波標識付けの原理を利用して、人間（または動物）の体内の対象領域の光学的特性を非侵襲的にモニタすることを含む。

## 【0016】

本発明の一つの態様によれば、測定のための最適な動作条件を確保するようにして、対象領域（胎児）を含有する身体部位（例えば、妊娠した女性の腹部）に光（例えば、少なくとも二つの異なる波長の）を照射し、かつ音波を照射する。この動作条件は、照射光と音波とが対象領域内で重なり、対象領域からの散乱光が音波によって標識付けられ（すなわち、光の周波数が音波の周波数により変調される）、対象領域外の領域では重ならないようにすることで、これにより検出された光が音波によって標識付けられた対象領域からの散乱光の部分と対象領域外の領域からの非標識付け散乱光の部分を含むことを確実にする。これは、対象領域とその周囲（例えば、胎児と母体組織）のそれぞれの光応答の識別を可能にする。「音波」という用語は、連続波、パルス、パーストのいずれか一つの音響放射をさすものと理解すべきである。

20

## 【0017】

本発明の目的のために、ここで使用される「母体組織」という用語は、胎児関連対象領域（胎児自体または胎児を包含する羊水）の周囲の領域内のすべての組織をさすものと理解すべきである。対象領域を胎児と考えれば、「母体組織」という用語は母体組織、羊水、及び子宮壁をさす。

30

## 【0018】

本発明の別の態様によれば、ある対象領域における酸素飽和レベル（哺乳類の血液及び／または血管中の）を判定するためのパルス酸素測定において上記動作条件が適用される。解析を必要とする測定されたデータは、例えば、超音波で標識付けされた光応答のパワー・スペクトルの形態をとり、これは対象領域外の領域の些少な動きには実質的に無感度である。一方、純粋なパルス酸素測定はこのような動きに対して感度が高い。

## 【0019】

望ましくは、本発明はその態様のいずれかにおいて照射光の少なくとも二つの波長に対して超音波で標識付けされた光信号の時間依存及び／または波長依存変動の形態の測定データを取得することを利用する。

40

## 【0020】

本発明は、対象領域（例えば、胎児、血管）における酸素飽和レベル、対象領域（例えば、胎児、羊水）内の物質または構造体の濃度、胎児の肺の成熟レベルを判定するための羊水中の層状体の存在及び濃度、羊水中の胎便の存在及び／または濃度、羊水中の血液の存在及び／または濃度といったパラメータを非侵襲的に判定すること、ならびに胸膜液、心嚢液、腹水（腹腔及び骨盤空洞あたりの）、及び滑液などの、他の血管外液の光学特性を非侵襲的にモニタすることを提供する。本発明によれば、測定は超音波標識付けを利用するが、その目的は、もっぱら、対象領域とその周囲のそれぞれの光応答の識別及び／ま

50

たは超音波標識付けに基づく測定 of 信号対雑音比の増加にあるので、測定に使用される音響（超音波）放射を収束させなくてもよいことに注目することが重要である。

【0021】

本発明は、測定データを処理するために酸素測定 of 原理を利用する。したがって、少なくとも二つの異なる波長での照射を適用する。望ましくは、光応答信号は心拍よりも長い時間周期で採集し、酸素飽和度を判定するためにパルス酸素測定 of 原理を使用する。

【0022】

望ましくは、測定ユニット（照射アセンブリ、光検出アセンブリ、及び超音波トランスデューサ装置）は、それぞれの身体部位（例えば、胎児を包含する羊膜嚢に接する母体組織）に密着するように取り付けられる。前述したように、照射アセンブリは、少なくとも二つの波長で身体部位を照射するように構成され、かつ動作可能である。超音波トランスデューサ装置は、光検出器が散乱光を採集する同一体積内に音波を伝送するように構成され、動作可能である。

【0023】

光検出アセンブリは、後方散乱光と前方散乱光の両方を採集するように方向付けられてよい。

【0024】

望ましくは、本発明は、照射アセンブリ、光検出アセンブリ及び音波伝播の最適な位置取りを決定し、これにより測定のための動作条件を設定する目的で測定前に実行される超音波イメージングを利用する。超音波イメージングは、測定に使用されるものと同一の超音波トランスデューサ装置を利用してもよいし、利用しなくてもよい。望ましくは、当該発明は、血流、組織速度プロファイルなどの、対象領域（例えば、胎児）中の血液のパラメータを判定するために、超音波照射を使用することを提供する。この目的のために、既知の適当なドップラーに基づく技法を用いて、照射領域からの超音波照射の反射を解析する。入射する超音波照射は、連続波またはパルス（ゲート）の形態でよい。

【0025】

本発明のある実施形態によれば、胎児の酸素飽和レベルの測定に使用するのと同じ装置を使用して母体の酸素飽和レベルを検出する。

【0026】

本発明は、子宮内部に存在する複数の胎児に対しての測定にも使用することができる。この場合、同一の装置を使用して、または同一の制御ユニット（データ処理及び解析ユーティリティ）にすべて結合された、胎児ごとに対応する複数の別個の装置を使用して、各胎児の酸素飽和レベル（または他の胎児のパラメータ）を独立に測定する。各胎児は、超音波イメージング・システムによりその位置が特定され、各胎児の酸素飽和レベルをモニタするために、光源、検出器及び超音波トランスデューサの最適な配置が決定される。

【0027】

当該発明の一つの態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータを非侵襲的にモニタするのに使用されるモニタリング・システムが、提供される。当該システムは、

- ・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、照射された身体部位からの散乱光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリとを有する光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備え、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射領域と重なり対象領域外の領域とは実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するという動作条件を設定するように構成され、かつ動作可能であり、これにより測定データは超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示すことになり、これにより対象領域と対象領域外の領域のそれぞれの光応答を識別可能にしている測定ユニットと、

・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに応答性を有し、測定データから対象領域の光応答に対応したデータ部分を抽出し、対象領域の前記少なくとも一つのパラメータを判定するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされている制御ユニットと、を備える。

【0028】

当該発明の別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータを非侵襲的にモニタするのに使用されるモニタリング・システムが提供される。当該システムは

・ 照射光を発生し、かつ光を採集し、採集された光を示す測定データを生成するように構成された光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の非収束的な音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備え、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射領域と重なり、対象領域外の領域内では実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するという動作条件を設定するように構成され、かつ動作可能であり、これにより測定データは超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示すことになり、これにより対象領域と対象領域外の領域のそれぞれの光応答を識別可能にしている測定ユニットと、

10

・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに応答性を有し、測定データから対象領域の光応答に対応したデータ部分を抽出し、対象領域の前記少なくとも一つのパラメータを判定するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされている制御ユニットと、を備える。

20

【0029】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的なモニタリングに使用されるシステムが提供される。当該システムは、

・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットと、所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットと、を備える測定ユニットと、

・ 光学ユニットと音響ユニットに、これらのユニットを操作するために接続可能であり、測定データに応答性を有し、測定データから対象領域の光応答を示すデータを抽出し、少なくとも一つの所望のパラメータを判定するように測定データを処理し、解析するようにプログラムされており、測定のための動作条件を満たすために光学ユニットと音響ユニットの最適な位置取りを設定するように動作可能であり、前記動作条件は、所定の周波数範囲の音波と照射光が対象領域内で重なり、対象領域外の領域では実質的に重ならないようにし、かつ検出アセンブリが対象領域からの散乱光と対象領域外の領域からの散乱光を採集するようにすることであり、これにより測定データは超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分の両方を有する散乱光を示すことになり、これにより対象領域の光応答に対応したデータ部分を測定データから抽出し、対象領域の前記少なくとも一つのパラメータを判定するように測定データを解析可能にしている制御ユニットと、を備える。

30

40

【0030】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータをモニタするためのシステムで使用されるプローブ装置が提供される。当該プローブは、ある身体部位に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、光源アセンブリに光学的に連結されている間隔の離れた関係に配置された少なくとも二つの光出力ポートのアレイ、光検出アセンブリに光学的に連結されている間隔の離れた関係に配置された光入力ポートのアレイ、及び音響ユニットの少なくとも一つの音響出力ポートを担持し、光ポートと音響ユニットの配置は、前記光出力ポートの少なくとも一つ、光入力ポートの少なくとも一つ、及び音響出力ポートの少なくとも一つを選択可能になされており、この選択により、前記少なくとも一つの選択された音響出力ポートから来る所

50

定の周波数範囲の音波と前記少なくとも一つの選択された光出力ポートから来る照射光が体内の対象領域内で重なり、前記少なくとも一つの光入力ポートが重なり領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光を採集するようにされる。

【0031】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータをモニタするためのシステムで使用されるプローブ装置が提供される。当該プローブは、ある身体部位に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、光源アセンブリに光学的に連結された少なくとも一つの光出力ポート、光検出アセンブリに光学的に連結された少なくとも二つの光入力ポート、及び音響ユニットの少なくとも一つの音響出力ポートを担持し、光ポートと音響ポートの配置は、測定のために光ポートと音響ポートを選択可能になされており、選択されたポートを用いて、所定の周波数範囲の音波と照射光が体内の対象領域内で重なり、少なくとも一つの光入力ポートが重なり領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光を採集するようにされる。

10

【0032】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータをモニタするためのシステムで使用されるプローブ装置が提供される。当該プローブは、ある身体部位に接触するように構成されたサポート構造体を備え、前記サポート構造体は、光源アセンブリに光学的に連結された少なくとも二つの光出力ポート、光検出アセンブリに光学的に連結された少なくとも一つの光入力ポート、及び音響ユニットの少なくとも一つの音響出力ポートを担持し、光ポートと音響ポートの配置は、測定のために光ポートと音響ポートを選択可能になされており、選択されたポートを用いて、所定の周波数範囲の音波と照射光が体内の対象領域内で重なり、検出された光は重なり領域からの散乱光と対象領域外からの散乱光を含むようにされる。

20

【0033】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用される方法が提供される。当該方法は、所定の周波数範囲の音波と照射光が対象領域内で重なり、対象領域外の領域とは実質的に重ならないことを提供し、それにより超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分を有する散乱光を含む採集された光を示す測定データを生成し、それにより対象領域の光応答を採集された光の他のすべての光の部分から抽出可能にするように光学ユニットと音響ユニットを作動させることを含む。

30

【0034】

当該発明のさらに別の態様によれば、酸素飽和レベルの非侵襲的モニタリングに使用される方法が提供される。当該方法は、パルス酸素測定において光の超音波標識付けを適用すること、時間と照射光の少なくとも二つの波長の少なくとも一方の関数として超音波標識付け光信号の時間依存変動を示す測定データを得ること、及び酸素飽和レベルを算出するために測定データを解析することを含む。

【0035】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用される方法が提供される。当該方法は、

40

- ・ 光を照射するための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットを用意すること、及び所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットを用意すること、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットの相互に対する及び対象領域に対する最適な位置取りを提供し、前記最適な位置取りは、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で照射光と重なり、対象領域外の領域には実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが重なり領域からの及び対象領域外の領域からの散乱光を採集する状態をもたらす動作条件を満たすこと、

- ・ 光学ユニットと音響ユニットを最適な位置にある状態で作動させること、及び超音

50



波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分とを有する散乱光を含む採集された光を示す測定データを生成すること、それにより対象領域の光応答を採集された光の他のすべての光の部分から抽出可能にすることと、を含む。

【0036】

当該発明のさらに別の態様によれば、胎児関連対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリングに使用される方法が提供される。当該方法は、

・ 照射光のための少なくとも一つの出力ポートを規定するように構成された照射アセンブリと、光を採集するための少なくとも一つの光入力ポートを規定するように、かつ採集された光を示す測定データを生成するように構成された光検出アセンブリと、を有する光学ユニットを用意すること、及び所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットを用意することと、

10

・ 光学ユニットと音響ユニットの相互に対する及び胎児関連対象領域に対する最適な位置取りを提供し、前記最適な位置取りは、所定の周波数範囲の音波が胎児関連対象領域内で照射光と重なり、胎児関連対象領域外の母体組織領域では実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが胎児関連対象領域からの及び母体組織領域からの散乱光を採集する状態をもたらす動作条件を満たすことと、

・ 光学ユニットと音響ユニットを最適な位置にある状態で作動させること、及び超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分とを有する散乱光を含む採集された光を示す測定データを生成すること、それにより胎児関連対象領域の光応答を示すデータ部分を測定データから抽出可能にすることと、を含む。

20

【0037】

当該発明のさらに別の態様によれば、人体内の対象領域の少なくとも一つのパラメータの非侵襲的モニタリング用に構成されたモニタリング・システムを作動させるための方法が提供される。当該システムは、光学ユニットと所定の超音波周波数範囲の音波を発生するように構成された音響ユニットとを備える。当該方法は、

測定のための動作条件を満たすために光学ユニットと音響ユニットの相互に対する及び対象領域に対する最適な位置取りを提供するように当該モニタリング・システムを作動し、前記動作条件は、所定の周波数範囲の音波が対象領域内で光学ユニットにより発生された照射光と重なり、対象領域外の領域では実質的に重ならず、かつ検出アセンブリが対象領域からの及び対象領域外の領域からの散乱光を採集する状態をもち、これにより超音波で標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分とを有する散乱光を示す測定データを得て、前記測定データから対象領域の光応答を示すデータ部分を抽出可能にすることを含む。

30

【0038】

本発明の技術は、人間の血液及び組織の各種パラメータの非侵襲的モニタリングに使用することができる。さらに具体的には、本発明は胎児の血液の状態をモニタするのに有用であり、したがって、この適用に関して以下に説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

本発明を理解し、どのように発明が実際に実施されるのかを明らかにするために、非限定的な例だけを用いて、添付図面を参照し、好適な実施形態を以下に説明する。

40

【0040】

図1Aを参照すると、当該発明による胎児の酸素飽和度モニタ（FOSM）として構成され、作動されるモニタリング装置（装置全体を100と指定する）が概略的に示される。ただし、当該装置構成は、胎児2の他の各種のパラメータ（胎児の血液中の被分析物の濃度、または胎児または母体の組織中の被分析物／代謝産物のかん流など）を測定するのにも適すると理解すべきである。本発明の装置は、人間の血液または組織のパラメータをモニタするために使用してもよいと理解すべきである。

【0041】

装置100は、照射アセンブリ101Aと光検出アセンブリ101Bを含む光学ユニット101と、ト

50

ランスデューサ装置110を含む音響ユニットと、により構成された測定ユニットなどの主要な構成部を含む。図1Aの本例では、検出アセンブリは単一の検出ユニットを含む。これに関しては、「単一の検出ユニット」という用語は必ずしも単一の検出器を意味するのではなく、照射された領域に関して同じ位置に結合されたものとしての複数の検出器のアレイをさすこともあることに留意すべきである。

#### 【0042】

光学ユニット及び音響ユニットは制御ユニット120に接続可能である。制御ユニット120は、典型的には、電源、入出力機能を有する制御パネル、メモリ・ユーティリティ、データ表示ユーティリティ（例えば、ディスプレイ）、データ収集アセンブリ、及びデータ処理及び解析ユーティリティ（例えば、CPU）を含むコンピュータ・システムである。制御ユニット120は、トランスデューサ装置110の動作を制御するための信号発生器（例えば、関数発生器）120Aと、光学ユニット101を操作するための適切なユーティリティ120Bとを含む。CPUは、検出アセンブリ101Bから来る測定データを受信し、例えば、胎児の酸素飽和度といった所望のパラメータを判定するために当該データを処理するようにプログラムされている。

10

#### 【0043】

本例では、光学ユニット101は、照射アセンブリ101Aの少なくとも一部と検出アセンブリ101Bの少なくとも一部を担持するサポート構造体103を含む移動式プローブとして構成される。照射アセンブリ101Aは、望ましくは、少なくとも二つの異なる波長の光を発生するように構成される。この目的のために、照射アセンブリは、少なくとも二個の発光体（例えば、レーザ・ダイオード）を含んでよい。一方は605nm〜805nmの範囲内の波長の狭帯域の光子を発光し、他方は800nm〜1300nmの範囲内の波長の光子を発光する。照射アセンブリ101Aは、例えば、異なる波長成分を異なる時間に発生するように、または異なる周波数及び／または位相変調した波長成分を同時に発生するように予めプログラムされている。したがって、制御ユニット120は、時間、位相または周波数の解析により、検出アセンブリ101Bにより発生された信号において、照射光の対応する波長を識別するようにプログラムされている。

20

#### 【0044】

照射アセンブリ101Aは、サポート構造体103に担持された発光体（複数の発光体）を含んでもよく、発光体（複数の発光体）の出力ポート121を介して導線106または無線信号送信により制御ユニット120と通信する。代替的に、発光体（複数の発光体）をサポート構造体103の外部に配置してもよく（例えば、制御ユニット120内に）、サポート構造体103上に配置された出力ポート121に光を導くために導光アセンブリ106（例えば、光ファイバ）が使用される。

30

#### 【0045】

検出アセンブリ101Bは、一つまたは複数の光検出器を含む。光検出器は、光電子増倍管でもよいし、または望ましくは、画像ピクセル・アレイ、例えば、CCDまたはフォトダイオードのアレイでもよい。本発明の目的のために、検出アセンブリ101Bの入力ポート122は、拡散光によるイメージングに使用されるものより大きいことに注目すべきである。拡散光イメージングでは小型の入力ポートにより定位を達成するが、これとは異なり、大きな体積からの光を採集する。当該発明によれば、定位は超音波標識付けにより達成されるので、大きな体積からの光採集が望ましい。したがって、検出アセンブリ101Bの入力ポート122は、例えば、大領域検出器またはCCDカメラもしくは単一入力ポートからなる検出器のアレイを用いることによって、相当に大きな体積の組織及び／または血液からの光を採集するのに最適なものである。

40

#### 【0046】

前述のように、検出アセンブリ101Bは、二つの別個の検出器または検出器のアレイを含んでよい。各検出器は、照射アセンブリ101Aにより発生された波長のうちの対応する一つの波長の光を伝送するように構成されたバンドパス・フィルタに結合してもよい。バンドパス・フィルタは、ハイパス、ローパス及びバンドパス光ファイバを含んでもよい。代替

50

的に、狭帯域検出器を使用することもできる。

【0047】

検出器は、サポート構造体（プローブ）103の外側に収容してもよく、例えば、制御ユニット120の内部に配置してもよく、導光手段105（例えば、光ファイバ）を介して戻り光（光応答）を検出アセンブリの入力ポート122から導くようにしてもよいことを理解すべきである。また、コネクタ105と106は、プローブ103上に配置された照射アセンブリと検出アセンブリに制御ユニット120を接続する電気導線でもよいし、あるいは接続は無線でもよいことを理解すべきである。

【0048】

したがって、人体に接触されるサポート構造体により担持された「照射アセンブリ」及び「検出アセンブリ」または「検出ユニット」という用語は、広い意味では、少なくとも光伝送ポートと受光ポートにより構成される。光伝送ポートと受光ポートを含み、望ましくは音響ポートをも含む本発明のプローブ（キット）については、図6A～6B及び7A～7Bを参照して後述する。

【0049】

制御ユニット120（その信号発生器120AとCPU）は、ケーブル107を使用及び／または無線手段を使用してトランスデューサ装置110に接続される。

【0050】

ここで、当該装置100を使用する本発明のモニタリング方法の一例を、図1Bを参照して説明する。

【0051】

ステップ1：実際の測定を行う前に、測定のための動作条件を満たすように対象領域（胎児）に対して光学ユニット及び音響ユニットの各アセンブリの最適な位置取りを提供する。動作条件は、光（照射光の少なくとも一部）と音響放射の両方が同一領域（体積）に同時に照射され、かつその外部の領域（母体組織11）では実質的に重ならないようにすること、および、検出アセンブリが対象領域とその外部の領域の両方からの散乱光を検出することである。望ましくは、超音波と光が重なる領域は対象領域（胎児2）であるが、広くは、対象領域外の領域を重なり領域として選択してもよい。概して言えば、胎児2に対する光学ユニットとトランスデューサ装置の位置取りは、光の超音波標識付けを用いて母体組織11からと胎児2からのそれぞれの散乱光子を識別できるようにされる。

【0052】

測定前位置設定は、対象領域の超音波イメージングを利用する。この目的のために、測定プロセスで使用されるのと同じのトランスデューサ装置110を使用しても、または別の超音波トランスデューサ（複数のトランスデューサ）を使用してもよく、任意の既知の構成のイメージング・システムを使用してもよい。胎児に対しての及び音響ユニット110に対しての光学ユニット101（すなわち、照射アセンブリ101Aと検出アセンブリ101B）の最適な位置取りを決定するために、母体組織11（例えば、腹部、子宮）と胎児2のそれぞれの超音波画像を制御ユニット（本事例では、適当な画像処理ユーティリティをインストールしている）または適切にプログラムされたコンピュータ・システムで取得し、解析する。

【0053】

当該発明によれば、選択された対象領域（胎児）からの光応答を標識付けする目的で超音波標識を利用しており、その結果、選択された対象領域からの光応答を識別するために、検出された標識付けされた光の部分と標識付けされていない光の部分を処理することが可能になることに注目することは重要である。この点は、二次元及び三次元イメージングを可能にするための画像化の目的で超音波標識付けを利用する既知の技術とは反する。

【0054】

照射アセンブリ101Aは、胎児2に、望ましくは胎児の頭部に最も近い距離になるべく置かれる。当然のことながら、胎児2のその他の器官または組織を測定対象に選んでもよい。望ましくは、照射アセンブリ101Aは、照射アセンブリ101Aと胎児2との間の光路が、そ

の他の光路と比べて測定のために選択された波長での減衰が最小になるように置かれる。照射アセンブリ101Aと検出ユニット101Bとの間の距離は、望ましくは、照射アセンブリ101Aと胎児2の頭部との間の距離に少なくとも等しく、望ましくはそれより大きくなるように決定される。

#### 【0055】

望ましくは、サポート構造体103は、検出ユニット101B及び／または照射アセンブリ101Aを両者間に的確な距離をとるように取り付けるための多様な位置を規定するように構成される。例えば、これらの位置は、光検出ユニット101Bに取り付けられ、小さなねじまたはラッチでサポート構造体103に固定可能なスライド式バー（図示せず）を使用することによって決定するようにしてもよい。代替的には、複数の光出力ポート及び／または複数の光入力ポートをサポート構造体103上に設けて、測定に適切な光源（複数の光源）と検出器（複数の検出器）を選択するように制御ユニット120は動作する。この選択は、各検出器により発生された信号及び母体組織の形状と胎児の位置に基づく。

#### 【0056】

さらに、照射アセンブリ101Aと検出ユニット101Bは、照射アセンブリの光出力ポート121と検出アセンブリの光入力ポート122が母体腹部の外皮10に密着するように置かれる。任意的に、屈折率整合油または粘着剤を外皮10からの光の反射を減少させるために使用する。粘着剤は、母体腹部の特定の位置に当該装置100を固定するために使用してもよい。代替的にまたは付加的に、当該装置100が動かないようにベルトを使用できる。

#### 【0057】

照射アセンブリ101Aと検出アセンブリ101Bの位置がいったん確定したら、トランスデューサ装置110により発生される音波150が母体腹部に結合され、子宮及び羊水中を伝播し、胎児2に到達するように超音波トランスデューサ装置110の位置を設定する。例えば、照射アセンブリ101Aと検出アセンブリ101Bが光を照射し、胎児の頭部により散乱された光を採集するように適切に配置されている場合、散乱光子155が検出アセンブリ101Bによって検出される、頭部の同一領域を通して音波150が伝播するようにトランスデューサ110は置かれる。トランスデューサ110は、音響結合用の超音波伝送粘着剤またはジェルを使用して適切な位置に固定するか、任意的に、ベルトを使用してトランスデューサを一つの位置に固定してもよい。代替的に、超音波トランスデューサ装置110は、母体組織11を覆う皮膚10のある領域をスキャンする収束されたビームを発生するフェイズド・アレイ・トランスデューサとして構成される。

#### 【0058】

ステップ2：照射アセンブリ101A、検出ユニット101B及び超音波トランスデューサ装置110が最適に位置取りされたら、当該装置100を適切に作動させて測定を行う。制御ユニット120は、少なくとも二つの波長の光子155を発生するように照射アセンブリ101Aを作動させる。光子155は、母体組織を通り、子宮壁を通じて伝播し、胎児2に到達する。光子155の一部は胎児の血液中のヘモグロビンによって吸収され、光子155の一部は胎児2と母親の組織と細胞によって散乱される。散乱された光子155の一部は、母体組織11を通じて伝播し、検出アセンブリ101Bに到達する。後者（検出アセンブリ）は、散乱された光子155のこの部分の少なくとも一部を採集し、それを示す測定データ、すなわち、照射アセンブリ101Aにより発生された照射波長ごとに、特定の時点で検出ユニットの入力ポート122で採集される光子の数に応じた電気信号を生成する。

#### 【0059】

検出アセンブリ101Bが、胎児2と照射アセンブリ101Aとの間の最小距離の二倍以上の距離だけ、照射アセンブリ101Aから離れている場合、検出ユニット101Bは後方及び前方散乱光子の両方を採集することに注目すべきである。照射アセンブリ101Aが、組織中の散乱光子の光路よりも大きい可干渉距離をもつレーザを含む場合、検出アセンブリの入力ポート122でスペックル像を生じさせる干渉パターンが発生される。スペックル像を検出、解析するために、検出アセンブリ101Bは、個々のスペックルの大きさに相当するサイズを個々にもつ検出器のアレイを含んでよい。照射アセンブリ101Aは、光子155の連続ストリーム

(CW)、または(ある周波数 $W$ での)時変調ストリーム、またはパルス列を発生するように構成され、かつ動作可能とすることができる。

#### 【0060】

図1Aの本例では、胎児2によって散乱された検出光子の部分超音波により標識付けされて、一方、母体組織11によって散乱された検出光子の部分は標識付けされない。光子155が胎児2を照射する間、トランスデューサ110は、母体組織を伝播して、散乱光子155が検出アセンブリ101Bによって検出される胎児2の同体積に照射する音波150を発生する。音波150と光子155との相互作用により、光子155の周波数が音波150の周波数により偏移される(音響光学効果)。これらの周波数偏移または周波数変調された光子は、こうして「標識付け」されて、識別可能になる。検出アセンブリ101Bは、周波数偏移された光子(「標識付け光子」とそのままの周波数の光子(「非標識付け光子」)の両者を二つの波長で検出する。検出アセンブリ101Bは、標識付け光子、非標識付け光子の両方にそれぞれ応じた測定データ(電気信号)を生成する。

10

#### 【0061】

ステップ3:採用された検出形態に応じた適切なアルゴリズムを使用して、制御ユニット120は測定データを処理する。例えば、単一の(大領域)検出器の場合には、標識付け光子を示すデータを分離するために、ヘテロダイン検出(例えば、非特許文献2に記載)を使用する。CCDカメラが使用されて、完全なスペックル像が検出される場合は、音波により標識付けされる特定の体積からの散乱光子の光信号を判定するために、非特許文献3に記載された手法が使用される。

20

#### 【0062】

上記または他の適切な技法を使用して、光子が胎児2中を伝播する際の光子155の実効減衰を判定することができる。この目的のために、音波150が胎児の組織の異なる深さを伝播するように超音波照射を適用してよい(例えば、胎児に対するトランスデューサ装置の位置を変えることにより、またはフェイズ・アレイ・トランスデューサを使用することにより)。したがって、照射に選択した二つの波長において吸収係数と減少散乱係数を分離することができる。例えば、上で参照したLev et al.の式4と同様の数式:

#### 【数1】

$$x = \frac{\gamma_6^O - \frac{\mu_{eff,6}}{\mu_{eff,8}} \gamma_8^O}{\left( \gamma_8^H - \gamma_8^O \right) - \frac{\mu_{eff,6}}{\mu_{eff,8}} \left( \gamma_6^H - \gamma_6^O \right)}$$

30

を使用して、胎児の酸素飽和レベルを判定することが可能である。ここで、 $c$ はデオキシヘモグロビンの割合であり、 $g$ は二つの波長におけるオキシヘモグロビン(O)とデオキシヘモグロビン(H)のモル吸光係数である(参照文献では、6が690nmを表わし、8が820nmを表わす)、そして $\mu_{eff,6}$ と $\mu_{eff,8}$ はそれぞれ、690nmと820nmで測定された減衰係数である。

#### 【0063】

40

散乱光子155が検出アセンブリ101Bによって検出される胎児の身体(頭部など)の同じ体積を通じて音波を伝播させるのに最適な特定の位置に超音波トランスデューサ110を維持する。トランスデューサ110のビーム・サイズは、収束の有無にかかわらず、光子155と音波150が交わる断面体積ができるだけ大きくなるようにし、母体のではなく胎児の酸素飽和度のみを検出する感度を損なうことなく、検出システムの信号対雑音比(SNR)が増加するようにする。

#### 【0064】

前述のとおり、本発明は、胎児2の領域と母体組織11の領域のそれぞれの光応答を識別する目的で超音波標識を利用する。望ましくは、トランスデューサ装置110により発生される音波の周波数は50kHz~8MHzの範囲内であり、より望ましくは1MHzより低い周波数で

50

ある。この周波数範囲は、標識付けされる光子の割合を増加するので、超音波標識付け光のよりよいSNRをもたらすが、収束分解能は低くなる。これは、当技術分野で既知のイメージング様式—イメージング分解能を高めることが望まれるため、より高い周波数と最小の断面が通常、選択される—とは大きく異なる。さらに、検出アセンブリ101Bは、FOSM 100の好適な配置により前方及び後方散乱光子を採集する。したがって、検出アセンブリ101Bで採集される光子数は、上記の参考文献で開示された反射に基づくイメージングの場合よりも多いので、より高いSNRが得られる。したがって、当該発明は安全な光エネルギーを照射に使用することを可能にする。このような構成は、後方散乱光子を主に検出する場合に比べて高分解能イメージングをより複雑にするが、胎児の酸素測定に非常に適していることを理解すべきである。

10

## 【0065】

制御ユニット120は、胎児の頭部を伝播する光の光減衰を判定するために、後方及び前方散乱光子の両方を解析する。その結果、制御ユニット120は、胎児の高分解能イメージングを行う必要はなく、大きな体積の胎児の組織から散乱され採集された光子155を解析するだけである。

## 【0066】

ステップ4：制御ユニット120は、胎児の所望のパラメーター本例では酸素飽和度—を判定するために、測定データのうち胎児から散乱された標識付け光子に対応する部分（前述のとおり識別された）を処理する。子宮内の胎児の酸素飽和レベルを判定するために、二つの様式が任意に使用できる。一つは平均酸素飽和レベルの測定に基づくものであり（酸素測定として知られる）、もう一つは心臓周期中の血液体積の変化に相関する酸素飽和レベルの測定に基づくものである（パルス酸素測定として知られる）。

20

## 【0067】

酸素飽和度Sは、血液中の酸素化ヘモグロビン[HbO]と総ヘモグロビン濃度[HbT]との比率である。

## 【数2】

$$S=[HbO]/[HbT] (*100\%) \quad [1]$$

## 【数3】

$$[HbT]=[HbO]+[Hb] \quad [2]$$

30

ここで[Hb]は非酸素化ヘモグロビンの濃度である。

## 【0068】

飽和度Sは、少なくとも二つの波長 $\lambda_1$ と $\lambda_2$ に対して測定された減衰係数から抽出できる。ここで各波長でのHbとHbOに対するモル吸収係数と散乱係数は、文献で知られている。測定の感度を上げるために、三つ以上の波長を使用できることに留意すべきである。

## 【0069】

動脈が拡張すると、血液体積[HbT]が $[\Delta HbT]$ だけ増加され、よって吸収は周期的に変化する。 $\lambda_1$ と $\lambda_2$ での光減衰は、心臓周期中に検出アセンブリ101Bにより発生された所定のポイント（例えば、以下に定義される、標識付け信号または処理後の標識付け信号のパワー、スペクトルの最大点と最小点）で測定される。前述のとおり、本例では、標識付け信号は胎児に関連付けられたものである。飽和度Sは、最大点と最小点の各波長での光の減衰の差（ $\Delta OD$ ）から算出できる。

40

## 【数4】

$$\Delta OD^\lambda = (\mu_{HbO}^\lambda [HbO] + \mu_{Hb}^\lambda [Hb])d = (\mu_{HbO}^\lambda S + \mu_{Hb}^\lambda (1-S)) [HbT]d \quad [3]$$

ここで $\mu_{HbO}^\lambda$ 、 $\mu_{Hb}^\lambda$ はそれぞれ、波長 $\lambda$ （ $\lambda = \lambda_1, \lambda_2$ ）における酸素化ヘモグロビンと非酸素化ヘモグロビンのモル減衰係数、そしてdは光源から目標の組織（胎児または母体）までの距離である。

## 【0070】

50

各波長  $\lambda_1$  と  $\lambda_2$  での  $\Delta OD^\lambda$  の比  $R$  を次式のように定義すると、

【数 5】

$$R = \frac{\Delta OD^{\lambda_1}}{\Delta OD^{\lambda_2}} = \frac{[\mu_{HbO}^{\lambda_1} S + \mu_{Hb}^{\lambda_1} (1-S)]}{[\mu_{HbO}^{\lambda_2} S + \mu_{Hb}^{\lambda_2} (1-S)]} \quad [4]$$

$\Delta OD^{\lambda_1}$  と  $\Delta OD^{\lambda_2}$  を測定し、上記モル減衰係数がわかれば、飽和度  $S$  は式 [4] から抽出される。

【0071】

本発明のある実施形態によれば、制御ユニット120は、各波長  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$  に対応して検出アセンブリ101Bにより発生された信号を解析する。標識付け光子155に対応する信号は、ヘテロダイン検出を用いて検出アセンブリ101Bにより選択されるか、または周波数解析及び／またはスペckル・イメージングを用いて制御ユニット120により選択される。これらの信号は、「標識付け信号」と言うことにする。少なくとも胎児の心臓の1拍動サイクルの特定の時間にわたって標識付け信号の時間依存振幅及び／または位相が、波長  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$  ごとに制御ユニット120のメモリに記憶される。胎児の酸素飽和レベルを判定するために、制御ユニット120は、各波長での標識付け信号の減衰の変化を判定する。

10

【0072】

胎児2の酸素飽和度が酸素測定に基づき判定されたとすれば、入力ポート122に到達する少なくとも二つの照射波長の標識付け光子155に応答して、検出アセンブリ101Bにより発生された信号の時間的平均値を酸素飽和レベルの判定に使用する。時間平均化は、胎児の心臓の1拍動サイクルの時間よりも長い時間規模の期間で行えばよい。

20

【0073】

胎児の酸素飽和度を判定するのにパルス酸素測定を用いるとすれば、検出アセンブリの入力ポート122に到達する少なくとも二つの照射波長の標識付け光子155に応答して、検出アセンブリ101Bにより発生された信号の低周波数変化（1～2.5Hz）をモニタすることにより、胎児の血液体積の時間的変化（胎児の心臓周期により起こる）をモニタする。超音波の周波数は胎児の心拍数よりも桁違いに高いので、測定のSNRを上げるために、胎児の心拍数の何分の一の期間で標識付け光子に対応する信号を平均化することができる。パルス酸素測定の方法を用いて、酸素飽和度と脈拍数の両方が同時に判定される。

【0074】

制御ユニット120は、判定した胎児の酸素飽和レベルを胎児の心拍数とともに時間の関数として表示する。胎児の心拍数は、標識付け信号の低周波数解析により判定される。酸素飽和レベルが所定のしきい値（例えば、30%または40%）より下に下がると、または胎児の心拍数が異常に変化すると、制御ユニット120は、適当なインジケーション・ユーティリティ（例えば、音及び／または光信号）を使用して警告を発する。

30

【0075】

望ましくは、モニタリング装置100は、測定中の胎児2の動きに応じた調整を提供する。この目的のために、制御ユニット120は、装置100に相対する胎児の頭部の位置を特定するように動作する。これは、定期的に、あるいは正常な心拍数または酸素飽和レベルと対応しない信号検出時に実行される。制御ユニット120は、超音波エコー測定を起動させる制御信号をトランスデューサ装置110に送信する。エコー測定中、トランスデューサ装置110は母体組織中へ音波150を伝送し、胎児及び母体組織により反射された音波150を採集する。反射信号が、制御ユニット120により（いずれかの従来の超音波イメージング手法を使用して）解析されて、胎児の頭部の位置を判定する。実質的な動きが検出される場合、制御ユニット120は、胎児2の新しい位置に対応する新しい方向に音波150の方向を任意に変えるよう、トランスデューサ装置110に制御信号を送信する。付加的にまたは代替的に、制御ユニット120は、装置の位置をそれに応じて再調整するように装置100の操作者に警告を発する。

40

【0076】

前述の説明は単独の胎児に関するものであるが、子宮内部の複数の胎児をモニタするよ

50

うに本発明の技術は容易に適応可能であることを理解すべきである。各胎児の位置は、超音波イメージング・システムで特定され、別々のモニタリング装置（すなわち、複数の光学及び音響ユニット）または統合複数胎児用装置が使用される。すべてのモニタリング装置は、各装置を別々に制御し、同一または別々の処理ユーティリティを使用して信号を処理する共通の制御システムに接続することができる。ディスプレイは、各胎児の酸素飽和度をそれぞれの心拍数及びその他パラメータとともに別々に表示する。

#### 【0077】

本発明はまた、人間または動物の体内（胎児以外）の局所的な対象領域における酸素飽和度をモニタするために、パルス酸素測定における光の超音波標識付けの原理を有利に利用することを提供する。図1Aに戻って、光学ユニット101はパルス酸素濃度計として構成され、すなわち、少なくとも二つの異なる波長の光を発生するように構成された照射アセンブリ101Aと光検出器101Bを含み、パルス酸素測定を顕著に改良するためにトランスデューサ装置と組み合わせて使用される。モニタリング装置100は、指または耳たぶに置かれた従来のパルス酸素濃度計などのように、伝送モード（光伝送に基づく検出）で動作するように構成されてよい。この場合、サポート構造体103は、照射アセンブリ101Aが検出アセンブリ101Bと同一直線上になるように位置設定される。つまり、照射アセンブリ101Aは、組織の一方の側に置かれ、検出アセンブリ101Bは組織の他方の側に置かれる。したがって、照射アセンブリ101Aから発光された弾道の及び散乱された光が検出アセンブリ101Bで検出される。トランスデューサ装置110は、音波が、散乱光子が検出アセンブリ101Bに到達する対象領域における照射領域に重なるように置かれる。対象領域は、望ましくは血管（例えば、動脈）または動脈血管集合を取り囲む領域である。対象領域からの反射に基づく検出を必要とする（「反射モード」）他の応用では、装置100は胎児に関係した利用について前述したのと同様に位置設定され、対象領域は望ましくは血管（例えば、動脈）または動脈血管集合を取り囲む。このような配置は、非コヒーレント周辺光に影響を受けない点で、さらにより重要なのは、対象領域が照射され続け音波がそこを伝播するかぎり、照射アセンブリ及び検出アセンブリに相対する胎児の動きによる影響がさらに小さいという点で、従来のパルス酸素濃度計よりも優れている。

#### 【0078】

超音波標識付け光信号の測定されたパワー・スペクトルは、典型的な純粋なパルス酸素測定の共通の問題である測定中の対象領域の動きに実質的に無感度であるので、パルス酸素測定に基づく測定における超音波標識付けが測定を顕著に向上させることを理解すべきである。

#### 【0079】

図2は、本発明の、胎児の酸素飽和度モニタ（装置全体を200と指定する）の別の構成を例示する。理解しやすくするために、本発明のすべての例に共通な構成要素を識別するために同じ参照番号を使用する。当該装置200では、照射アセンブリ101Aは、制御ユニット120内に搭載された光源201Aと光源から光を対象領域（胎児）へ導く光ファイバ201Bを含む。光ファイバ201Bは、（適当な手段、例えば、具体的に図示しないがフレキシブル・サポート構造体を使用して）妊婦の経膈に挿入される。光ファイバ201Bは、破水前の頸部または羊膜に密着するように位置設定される。任意的に、破水後に、サポート構造体を用いて光ファイバ201Bを胎児の頭部の出現部分に取り付ける。光検出アセンブリ101Bは、胎児の血液によって散乱された光子を採集するように置かれる。検出アセンブリ101Bは、導線（図示のような）を介してまたは無線で制御ユニット120の適当なユーティリティに接続される。超音波トランスデューサ装置110は、光ファイバ201Bと検出アセンブリ101Bに最も近い、胎児2の頭部の部位を通して音波150が伝播するように腹部越しに置かれる。ある場合には、トランスデューサ装置110も経膈に導入することが好都合なこともある。

#### 【0080】

当該発明によるモニタリング装置300の好適な実施形態を例示する図3Aを参照する。当該装置300は、前述の装置100と全体的には同様に構成される、すなわち、トランスデューサ装置110と、照射アセンブリ101Aの少なくとも一部と検出アセンブリの少なくとも一部



を担持するプローブ103を有する光学ユニット101を含む。ここで、検出アセンブリは、照射アセンブリ101Aの位置により形成された照射領域に対して異なる位置に関連付けられた二つの検出ユニット101Bと101Cにより構成されている。追加の検出ユニット101Cも、サポート構造体（プローブ）103に取り付けられ、電気ケーブル（図示せず）を介してまたは無線で制御ユニット120に接続される。

#### 【0081】

本例における検出ユニットの一つの検出ユニット101Cは、照射アセンブリ101Aの近傍に置かれ、もう一つの検出ユニット101Bは照射アセンブリからより大きく離れた位置に置かれる。本例では、検出ユニット101Cは、照射アセンブリ101Aと検出ユニット101Bの間の位置に置かれる。概して言えば、照射アセンブリと検出ユニットの配置は、検出ユニットの一つ（検出ユニット101C）が照射アセンブリの近傍に置かれ、したがって、胎児2の外の領域から散乱された光子165を検出する（すなわち、光が胎児に到達する前に検出器に101Cに到達する）、そしてもう一つの検出器101Bは照射アセンブリからより遠い位置に置かれ、したがって、胎児から散乱され、母体組織領域を伝播し、それにより母体組織による影響を受ける光子155を検出する。

10

#### 【0082】

トランスデューサ装置110は、胎児の照射領域—そこからの光子155は検出ユニット101Bで検出される—内の体積に音波150を伝送するように、そして母体組織領域—そこからの光子155は検出ユニット101Cで検出される—には実質的に音波を照射しないように位置合わせ及び／またはスキャンされる。

20

#### 【0083】

検出ユニット101Cにより生成された信号（測定データ）は、母体の酸素飽和レベルと心拍数を同時に判定し、その結果が表示されるように、制御ユニット120により使用されてよい。概して言えば、照射アセンブリ101Aの近くに置かれた追加の検出ユニット101Cの使用は、胎児領域2の光応答を母体組織領域11の光応答から分離するのに役立つ。それは、このように置かれた検出ユニット101Cは、母体組織を通過するが胎児に到達しない光、その結果、母体領域の応答だけを示す光の散乱結果を検出するからである。もう一方の検出ユニット101Bは、胎児の標識付け応答と母体組織の標識付け応答を含む光子を実質的に検出する。

30

#### 【0084】

概して、検出ユニットは、胎児の標識付け光応答—それは母体組織による影響を含む—を検出すると理解すべきである。したがって、「母体組織の標識付け応答」という表現は、母体組織によって散乱されている、胎児の体積内の（超音波により）標識付けされた光子を意味する。

#### 【0085】

母体組織領域の標識付け応答と非標識付け応答の両方が、全く同じに、母親の心拍数によって周波数変調される。したがって、検出ユニット101Cからの第一の測定データ—母体組織の非標識付け光応答を主に示す—は、検出ユニット101Bからの第二の測定データを解析し、胎児の光応答を母体組織の光応答から分離するために使用できる。

#### 【0086】

図3Bは、モニタリング・システム300を利用する発明の方法の主要な動作ステップのフローチャートを示す。

40

#### 【0087】

ステップ1：照射アセンブリ、検出アセンブリ及び音響トランスデューサ装置の最適な位置取りを前述のとおりを設定する。この位置設定は、音波が対象領域—そこからの光子155は検出器101Cにて検出される—に対して相互作用し、対象領域外の領域（母体組織）—そこからの光子165は検出器101Cにて検出される—に対しては実質的に相互作用しないことを確実にする。

#### 【0088】

ステップ2：照射アセンブリ、検出アセンブリ及び音響アセンブリが最適位置にある状

50

態で実際の測定を実行する。測定データは、(1) 検出ユニット101Cにより生成された第一のデータ部分—これは母体組織から来る非標識付け光子を示す—と(2) 検出ユニット101Bにより生成された第二のデータ部分—これは胎児から来る標識付け光子と非標識付け光子及び母体組織から来る非標識付け光子を含む光子を示す—を含む。

#### 【0089】

ステップ3: 対象領域外の領域により散乱された、標識付け光子と非標識付け光子の測定信号への寄与部分を取り除くように測定データを処理する。この寄与部分は、データ部分(1)から予め識別された、母親の心拍数による周波数変調をもつ部分として識別される。したがって、こうして分離された胎児の光応答は、胎児の所望のパラメータを判定するために処理できる。制御ユニット120は、胎児の酸素飽和レベルを、任意的には母体の酸素飽和レベルを判定するために、検出ユニット101Bと101Cによって生成された信号を使用してよい。

10

#### 【0090】

さらに具体的には、当該装置300は次のように動作する。照射アセンブリ101Aが、二つの異なる波長(広く言えば、少なくとも二つの波長)の光子を同時に発生する。155として示す光子は、母体と胎児の組織から散乱されて検出ユニット101Bの入力ポート122に到達する光子である。すなわち、トランスデューサ110により発生された音波150により間欠的または連続的に照射されている、標識付けされた組織の体積から散乱された光子である。

#### 【0091】

20

トランスデューサ装置110は、例えば、一つのバーストと次のバーストの開始までの間に少なくとも $t_{0n}$ の遅延がある音波のバーストを発生するように作動される。時間 $t_0$ は、音波バーストが目標の胎児組織(例えば、頭部)に到達するまでにかかる時間である。バーストの持続時間 $\Delta t_0$ は、条件 $t_0 \leq t_f \leq (t_0 + \Delta t_0)$ で制約された時間 $t_f$ において、音響パルスが目標の胎児組織を主に通じて(すなわち、胎児組織の体積 $\Delta V$ を通じて)伝播するように決定される。したがって、この時間 $t_f$ の間に、音波バーストが目標の胎児組織に到達する。この時間 $t_f$ の間に、音波が母体組織を伝播することはほとんどない。時間 $t_f$ の間に胎児組織の同じ体積を伝播する光子155の部分が標識付けされる。一方、光子165は、同じ時間 $t_f$ において母体組織を通じてのみ伝播する光子であり、したがって標識付けされない(同光子は超音波照射領域と相互作用しないので)。

30

#### 【0092】

検出ユニット101Cは、その入力ポートが標識付けされた体積からの散乱ではない光子165を主に採集するように、照射アセンブリ101Aから距離 $Q$ の位置に置かれる。検出ユニット101Cは、標識付け光子を採集しなくなるまで任意に動かされた後、適切な位置に固定される。代替的に、検出ユニット101Bと101Cを所定の位置に固定し、胎児組織から散乱された標識付け光子155が検出ユニット101Bには到達し検出ユニット101Cには到達しないように、超音波トランスデューサ装置110の位置を調整してもよいことに留意すべきである。

#### 【0093】

図3Cは、当該装置300から得られる測定データを処理するためのデータ処理手順をさらに具体的に例示する。検出ユニット101Bは、子宮により散乱された標識付け光子と非標識付け光子及び胎児により散乱された標識付け光子を含む光子155を受光し、一方、検出ユニット101Cは、母体組織により散乱された非標識付け光子165だけを主に受光する。採集された光子155に応答して検出アセンブリ101Bにより生成される信号を「信号A」と言うことにする。光子165に応答して検出ユニット101Cにより生成される信号を「信号B」と言うことにする。

40

#### 【0094】

本例によれば、多層組織系中の光の伝播を表現するのに二つのモデルを使用する。同様のモデルが、例えば、非特許文献4に記載されている。一つのモデル(モデルA)は、照射アセンブリ101Aから媒体を通り検出ユニット101Cに到達するまで光子165が伝播するいずれかの組織を表わすパラメータを含む。もう一つのモデル(モデルB)は、検出ユニッ

50

ト101Bに到達するまで標識付け光子155が伝播する媒体内のいずれかの組織を表わすパラメータを含む。これらのモデルは、照射光子の各波長における、血液細胞、酸素化ヘモグロビン、非酸素化ヘモグロビンの、モル吸収係数及び散乱係数などの既知のパラメータを含む。さらに、モデルは、当該装置300の作動中に（図1の装置100に関して前述したように）測定される各層（母体と胎児）の厚さ、光路中の羊水の存在と体積、その他のパラメータを含む。いくつかの組織のパラメータは平均化したり、あるいは実際の各組織の既知のまたは測定されたパラメータのその他の処理を実行したりしてもよい。

#### 【0095】

所定の光源振幅を与え、照射アセンブリ101Aと検出ユニット101Cの間に既知の間隔をとる場合、検出ユニット101Cの入力ポートにおける時間依存の光子束または光強度の予測値を計算するためにモデルAを使用する。時間依存の光子束または光強度の予測値は、当該光子束に応答して検出ユニット101Cにより生成され得る予測信号（「信号C」と呼ぶことにする）を計算するのに使用される。信号Cは、実質的には、検出ユニット101Cの位置での非標識付け光子の理論データを与え、一方、信号Bは検出ユニット101Cによって採集された非標識付け光子の実際の測定データを与える。モデルAのパラメータは、信号Cが信号Bに等しくなるか、または近似するように調整される（最もよい適合）。モデルAのパラメータを最適に決定するために、ニューラル・ネットワークなどの最適化アルゴリズムに基づく信号処理技術を使用することができる。当該パラメータは、光子165が伝播するいずれかの組織の光学的特性を計算するために使用される。

#### 【0096】

付加的にまたは代替的に、モデルAとBのあるパラメータ（母体組織の厚さ、特に子宮壁の厚さ及び／または筋肉の緊張度など）が未知であれば作動中に判定してもよい。収縮中、子宮壁の厚さや筋肉の緊張度が変化する。制御部120は、子宮壁の厚さを、モデルAのこれに関するパラメータを主に最適化することにより時間の関数として判定する。これらのパラメータは、判定後、収縮の持続時間及び大きさを判定するために使用される。代替的には、組織速度測定が、当該技術において既知のエコー検査の技法を用いて、超音波アセンブリ110により行われる。トランスデューサ装置110は、子宮筋肉により反射される音響パルス（図示せず）を放射する。反射されたパルスは、放射音響パルスに対してドップラー偏移したものになる。制御部120は反射信号を解析し、筋肉の厚さと速度を判定する。収縮中にこの厚さと速度は変化するもので、制御部120はこれらの変化を時間の関数としてモニタする。その結果、制御部120は収縮の大きさと持続時間を表示する。当該装置300は、このように、胎児の健康（心拍数や酸素飽和度）に加えて、陣痛の進行をモニタするのに必要な情報（収縮の持続時間及び大きさ）を提供する。

#### 【0097】

さらに、少なくとも二つの波長の光子165に応答して検出ユニット101Cにより生成された信号の時間依存振幅を使用することにより、母体の酸素飽和レベルを抽出するために信号Bを任意的に使用する。

#### 【0098】

両方の光子155と165が伝播する対象領域の外（胎児外）の組織の光学的特性は類似する（例えば、母体腹部の組織）と概して考えてよい。あるいは、光子165が伝播する組織のパラメータと光学的特性を判定することにより、光子155が伝播する対応する組織（例えば、母体腹部の組織のほかの領域）の光学的特性を、ほどほどの誤差で推定することができる。信号Bにより調整されたパラメータ及び光子165が伝播する組織の光学的特性は、次に、母体及び胎児組織を通る光子155の伝播を表現するモデルBを調整するために使用される。

#### 【0099】

光子155のすべての波長における信号Aの時間依存振幅は、信号A全体から標識付け光子155に相当する信号部分を抽出するために、デジタル・フーリエ変換やアナログまたはデジタル・フィルタリングなどの当技術分野で既知の手法を用いて、制御ユニット120により処理される。この信号部分は、「標識付け信号A」と呼ぶことにする。標識付け信号Aは、

トランスデューサ装置110により発生された超音波周波数にて変調される信号である。超音波周波数での（または超音波周波数に関係付けられた）標識付け信号Aのパワー・スペクトルの振幅、標識付け信号Aの上記パワー・スペクトルの変調幅またはその位相などのその他の特徴は、まとめて「処理後の標識付け信号A」と呼ぶことにする。この処理後の標識付け信号Aは、実質的に、母体組織の応答と超音波で標識付けされた胎児の応答の両方を示す。さらに、信号Aは、「非標識付け信号A」と呼ぶ、超音波周波数に変調されない情報を含む。

#### 【0100】

この具体的な実施形態によれば、例えば、モデルBの未知のいずれかのパラメータを判定するために、及びこのモデルを最適化するために、データ処理及び解析手順で非標識付け信号Aを使用してもよい。例えば、非標識付け信号Aは、母体の心臓周期により変調されて、母体の心拍数 $F_m$ に応じて $0.5 \sim 2\text{Hz}$ の変調周波数をもつ信号を含むことがある。光子165は同じ拍動血液を包含する母体組織を伝播するので、信号Bも同じ周波数にて変調される。その結果、モデルAに相対してモデルBを調整するために、非標識付け信号Aと信号Bを使用してもよい。その場合、非標識付け信号Aと信号Bの相違と類似が、モデルBのパラメータを最適化するために使用される。

#### 【0101】

さらに、標識付け光子155は、標識付け体積を通過する前と後に母体組織を通過するので、標識付け信号A及び／または処理後の標識付け信号Aも母体の心拍数にて変調される。その結果、胎児の血液による吸収により影響を受ける標識付け信号Aの部分を抽出するために、この低周波数にて変調された標識付け信号A及び／または処理後の標識付け信号Aを非標識付け信号A及び／または信号Bと併せて使用してもよい。光子155のすべての波長について算出されたこの部分は、胎児の酸素飽和レベルを抽出するために使用される。

#### 【0102】

当該発明の別の実施形態によれば、光子155のすべての波長での標識付け信号Aと非標識付け信号Aのみを使用して胎児の酸素飽和レベルを抽出する。さらに別の実施形態によれば、標識付け信号A及び／または処理後の標識付け信号Aを使用して、すべての胎児心拍数 $F_f$ での胎児の酸素飽和度を判定する。ここで、 $F_f \neq F_m$ （またはより正確には、胎児心拍数は母体心拍数よりも通常速いので $F_f > F_m + BW$ 、ここでBWは検出システムの帯域幅）。まず、制御ユニット120により、前述のとおり、標識付け信号Aが抽出（分離）される。次に、標識付け信号A及び処理後の標識付け信号Aの $F_f$ と $F_m$ での変調振幅が判定される。標識付け光子155は $F_f$ にて変調されるが、標識付け光子155は母体組織も伝播するので、 $F_m$ での変調も存在するであろう。この変調が小さいときは、高調波（すなわち、 $2F_m$ 、 $3F_m$ ）でのその寄与も無視してよい。周波数 $F_m$ にて変調された、標識付け信号A、処理後の標識付け信号A及び非標識付け信号Aの振幅が、モデルBにおける特定の組織パラメータを判定するために任意的に使用される。これらのパラメータを使用して、標識付け信号Aが主に胎児の寄与部分に相当するように調整される。胎児の酸素飽和度は、光子155のすべての波長にて $F_f$ に変調された、調整後の標識付け信号A及び／または処理後の標識付け信号Aの特徴（変調振幅、変調の帯域幅、自己相間など）から抽出される。

#### 【0103】

$2F_m - BW < F_f < 2F_m + BW$ の範囲における $F_f$ での標識付け信号Aの変調が無視できない場合には、信号B及び非標識付け信号Aを使用して、モデルAとBのパラメータを前述のとおり適合することにより、標識付け光子155の母体血液により変調される割合を判定する。これらのパラメータが判定されたら、標識付け光子155の母体血液及び胎児血液により変調される割合を、例えば、モンテカルロ・シミュレーションなどの既知の方法を用いて判定することができる。シミュレーションの結果を用いて、標識付け信号Aが主に胎児の寄与部分に相当するように調整される。調整後の信号は、次に、前述のとおり胎児の酸素飽和レベルを抽出するために使用される。

#### 【0104】

図3Aに戻り、音波が照射アセンブリと検出アセンブリ間の軸に沿って胎児に向けて伝播

10

20

30

40

50

するように超音波トランスデューサ装置を調節してもよいことに留意すべきである。例えば、トランスデューサ装置またはそれに結合した超音波ポートを同一のサポート構造体103上に設置する。光学ユニットは、音響放射の発生後の所定の時間、すなわち、所与の周波数の音響放射が対象領域（胎児）に到達するのに必要な時間において、照射／検出を開始するように、望ましくは作動される。これは、検出ユニット101Cにより検出された光が音響放射の影響を受けない（標識付けされない）ことを確実にする。

#### 【0105】

代替的にまたは付加的に、例えば、前述の装置300として構成された本発明の装置は、胎児の周囲の羊水の光学的特性をモニタするために使用できる。この場合、羊水内の領域が対象領域を与え、前述と同様、「母体組織」という用語が対象領域外の領域をさす。羊水の光学的特性は、例えば、羊水の吸収係数、散乱係数、減少散乱係数及び屈折率を含むことがある。これらの光学的特性は、羊水内部に分散した層状体、血液または胎便の濃度を計算するために使用される。算出された濃度は、任意的に、後述のしきい値レベルと比較される。

#### 【0106】

図3Dに概略を図示するように、羊水をモニタするための装置300Aは、前述の装置300と同様に構成され位置設定されるが、対象領域2Aは、照射アセンブリ及び検出アセンブリの光出力及び／または入力ポートまで最短の光路にある羊水の実質的体積により決まる。実質的体積は、照射光と超音波ビームがその体積内で重なり合うことができる体積である。例えば、照射アセンブリ101Aと検出ユニット101Bが、光を照射し羊水2Aにより散乱された光を採集するように適切に置かれている場合、トランスデューサ装置110は、音波150が羊水2Aの同じ領域—そこから散乱された光子155が検出ユニット101Bによって検出される—を伝播するように置かれる。望ましくは、検出アセンブリは、検出ユニット101Cが母体組織11A（対象領域外の領域）を伝播する非標識付け光子を採集し、検出ユニット101Bが羊水の実質的体積（対象領域）を伝播する標識付け光子と非標識付け光子を採集するように構成される。

#### 【0107】

当該装置300Aは、超音波ビームが、体内の異なる場所でスキャンされ、各検出ユニットで生成された信号の自己相間またはパワー・スペクトルが、超音波ビームに重なる異なる体内の体積から散乱された光子に応答して、制御部120により判定されるように、複数の入出力ポートをもつ照射／検出及び超音波アセンブリの最適な位置取りを決定するように使用してよい。超音波放射周波数付近の標識付け信号の自己相間またはパワー・スペクトルの線幅は、標識付けが液体体積内で行われる場合と組織または骨体積内で行われる場合とでは異なるので、制御部120は、線幅をモニタすることにより、超音波ビームが、ある体積の羊水を標識付けするために任意的に使用されているときを決定できる。

#### 【0108】

羊水をモニタするために、照射アセンブリ101Aは、300nm～12 $\mu$ mの複数の波長を（同時にまたは順次に）発生する一つ以上の光源を含む。例えば、羊水に含まれた層状体により吸収及び／または散乱される複数の波長が、層状体の濃度の判定のために選択される。望ましくは、複数の波長は水による吸収がより少ないほうがよい。そのような波長を近赤外領域、すなわち、600nm～1300nmにおいて選択するとよい。

#### 【0109】

各波長で、制御ユニット120は、被覆する母体組織11A（対象領域外の領域）と羊水（対象領域）に対してモデルAとB（前述のとおり）を任意的に決定し、標識付け及び非標識付け信号Aと非標識付け信号Bを前述のとおり判定する。処理後の標識付け信号Aと調整後の標識付け信号Aが、後述するように、羊水の標識付けされた体積の減少散乱係数と吸収係数を判定するために使用される。

#### 【0110】

次に、制御ユニット120は、羊水中の層状体、血液または胎便の濃度を判定する。制御ユニット120の出力は、統合されたディスプレイに表示されるか、あるいは無線手段また

10

20

30

40

50

はケーブルを介してほかの表示装置または電子処理装置に送信される。あり得る出力は、これらに限定されないが、所定のしきい値を基準にそれより高いまたは低い層状体濃度を示す光信号、当該値のしきい値の数字の表示に加えて層状体濃度を示す表示された数字、しきい値を基準にそれより高いまたは低い層状体濃度を示す音信号を含む。制御ユニット120は、層状体濃度に関する定量的情報を伴わない「成熟」または「未熟」の信号を、または胎便汚染の場合には「汚染」または「汚染なし」の信号を任意的に表示する。

【0111】

層状体は、胎児の肺が成熟するにつれて量を増すタイプII肺胞細胞により作られる。層状体は、ほぼリン脂質でのみ構成され、界面活性剤の貯蔵形状を成す。その直径は約0.5~2 $\mu$ mであり、屈折率は約1.475である。その結果、上記の波長範囲を使用する場合、ミー散乱が層状体からの光の散乱プロセスの中心となることは明らかである。特定の波長の選択は、使用される装置の最適な信号対雑音比(SNR)によって決まる。照射に使用される波長の差は、システムによって検出され得る散乱係数に十分な変化を与えなければならない。単分散誘電体球の波長と減少散乱係数 $\mu_s$ の関係は次のとおりであると文献で知られている。

【数6】

$$\mu_s = 3.28\pi a^2 \rho \left( \frac{2\pi m}{\lambda} \right)^{0.37} (m-1)^{2.09} \quad [5]$$

ここで、aは誘電体球の半径、 $\rho$ はその体積密度、 $\lambda$ は真空での波長、 $m=n_s/n_0$ 、ここで $n_s$ と $n_0$ はそれぞれ、誘電体球と周囲物質のそれぞれの屈折率である。

【0112】

減少散乱係数 $\mu_{s'}$ は、次の式を用いて散乱係数 $\mu_s$ に関係付けられる。

【数7】

$$\mu_{s'} = (1-g)\mu_s \quad [6]$$

ここでgは散乱中心の大きさと形状に関係付けられた異方性ファクターである。

【0113】

減少散乱係数と散乱係数の両方とも、本発明の実施形態により判定できる。

【0114】

一例として、照射アセンブリ101Aによって複数の波長での光が発生される。波長の選択は、羊水の吸収係数と散乱係数に基づく。例えば、血液または胎便のない羊水は、735nmと780nmあたりの光をほぼ均等に吸収する。

【0115】

したがって、これらの二つの波長での羊水内の光の分布は、羊水の減少散乱係数の波長依存変化により違ってくる。この減少散乱係数は、層状体の大きさ、体積濃度及び相対屈折率によって決まる(上記式5からわかるように)。したがって、異なる波長での減少散乱係数を判定することにより、制御ユニット102は、式5(または単分散球の代わりに層状体の生理学的パラメータを含む変形された式5)を用いて羊水中の層状体の濃度を判定する。

【0116】

羊水中の胎便の存在を判定するために、波長の別の選択が使用される。胎便は主に血液とビリルビンを含むことが知られているので、少なくとも二つの波長を使用する。一つは血液またはビリルビンによって吸収される波長(例えば、660nm)、もう一つはこれらのうちのどちらか一方によって弱く吸収される波長(例えば、1064nm)。これらの波長は、例えば、上記の波長735及び780nmに加えて使用してよい。これらの波長(例えば、660nmと1064nm)で羊水を照射する結果、胎便が存在する場合と胎便がない場合では、より短い波長において異なった光分布が生じる。これらの波長での羊水の吸収係数も、羊水中の胎便濃度を判定するために使用される。

【0117】

制御ユニット120は、組織を照射するのに使用された複数の波長における処理後の標識付け信号Aを判定し、それらをメモリに記憶する。羊水の光学的特性の時間依存変動は非常に遅いので、各波長における標識付け信号Aは長い期間（胎児または母体の心拍数よりもずっと長い）にわたり統合することができる。羊水中でほぼ均等に吸収される上記の波長で、異なる波長で得られた信号間の変動は、減少散乱係数に比例する。測定されたパラメータ（下に列挙する）のこれらの変動から、制御ユニット120は減少散乱係数を判定する。

#### 【0118】

制御ユニット120は、照射波長ごとに、以下のパラメータの少なくとも一つを判定することにより羊水の減少散乱係数を判定する。（a）超音波の周波数に対応する処理後の標識付け信号Aのパワー・スペクトルまたは自己相間の振幅、（b）処理後の標識付け信号Aのパワー・スペクトルまたは自己相間の線幅（例えば、超音波の周波数近辺の半値全幅）、（c）超音波周波数に対応する処理後の標識付け信号Aのパワー・スペクトルの振幅の空間的減衰。

#### 【0119】

後者の場合、羊水内の重なり体積が照射アセンブリ101Aと検出ユニット101Bの間の光路に沿って変化をつけられるように、超音波ビームは照射領域をスキャンする。位置ごとに、標識付け信号Aまたは処理後の標識付け信号Aがメモリに記憶されて、超音波周波数に対応する標識付け信号Aのパワー・スペクトルの振幅の減衰が判定される。

#### 【0120】

上記波長での減少散乱係数の判定後、吸収係数を判定するために、羊水中でそれぞれ異なって吸収される異なる波長（1064nmまたは660nmなど）を使用し、上に列挙したもののうちの特定の方法により、上記パラメータを判定する。吸収係数は、羊水内の発色団または構造体の濃度とモル吸収係数（文献で既知である）との積によって決まる。上記波長（735nmと780nm）での減少散乱係数の判定後、吸収係数を判定するために、羊水中でそれぞれ異なって吸収される異なる波長（1064nmまたは660nmなど）を使用し、身体領域を照射する。各波長での信号の判定されたパラメータから、光減衰が得られる。光減衰 $\mu_{eff}$ は、減少散乱（ $\mu_s$ ）と吸収係数（ $\mu_a$ ）の両方に依存することが知られている。ここで

#### 【数8】

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s)}$$

である。これは、吸収係数を抽出できる前に減少散乱係数が判定されたからである。

#### 【0121】

したがって、吸収中心（胎便のような）の濃度が、前述したヘモグロビンの濃度と同様に判定される。

#### 【0122】

本発明のいくつかの実施形態では、成熟した肺についてのしきい値は、作動前の制御ユニット120への入力パラメータである。本発明のいくつかの実施形態では、作動前に制御ユニット120へ数個のパラメータを入力している。子宮壁の厚さや腹壁の厚さなどのいくつかのパラメータは、超音波撮像装置により測定される。追加のパラメータとして、妊婦の体重や妊娠期間（最後の月経期を基準にしたまたはその他の指標に基づいた）を含むことがある。これらのパラメータのいくつかは、羊水の光学的特性または層状体の濃度と比較するしきい値を計算するのに使用される。これらのパラメータは、前述のとおり、羊水2A中の光減衰を抽出するために母体組織11Aの光学的特性を使用するアルゴリズムに従って、光信号から層状体濃度を計算するために、任意的に使用される。

#### 【0123】

図2の構成と同様に、頸部を通じてある体積の羊水を照射するために、照射アセンブリ101Aを経膣に挿入することができることに留意すべきである。経膣照射のための波長の選択は、腹部照射のための波長の選択とは異なるであろう。照射アセンブリ101Aと羊水2Aの間の異なる組織層の組成が二つの構成では違ってくるので。例えば、皮膚（表皮）は紫外

10

20

30

40

50

領域で高い吸収性があるメラニンを含むが、頸部はほとんど、またはまったくメラニンを含まない。

【0124】

制御ユニット120は層状体または胎便の濃度を判定するのが好ましいが、これらの濃度を常に判定する必要はない。信号のデータベースは、制御部のメモリにより集められた記録信号またはこれらの信号の特徴（例えば、振幅、位相、周波数、時間依存性、ウェーブレットまたは主要要素）により規定できる。データベースは、未熟な胎児の肺と成熟した胎児の肺に関して得られた測定からのデータを含むことがある。データベースにより肺の成熟度を分類するには、類似性の数的指標が規定される。得られた信号は、クラスタリング、ニューラル・ネットワーク及び／またはその他の分類アルゴリズムを用いて、成熟したまたは未熟な肺への最適化に従って分類される。胎便汚染を解析する場合には、データベースは汚染した羊水と汚染のない羊水からの信号を含むことができる。検査前または検査中に撮像した超音波画像からの特徴は、データベース中の測定信号を分類するために使用される。

【0125】

上記の例は羊水の光学的特性の測定に関するものであるが、胸膜液（肺の周囲）、心嚢液（心臓の周囲）、腹水（腹部及び骨盤の空洞の周囲）及び滑液（関節の周囲）などの、他の血管外液の非侵襲性測定用途に同様の装置を設計することができる。

【0126】

本発明のさらに別の実施形態によるモニタリング装置400を例示する図4を参照する。当該装置は、例えば、母体と胎児の酸素飽和レベル、その他の組織成分も加えて、母体と胎児の双方の特性を判定すること、例えば、母体と胎児の酸素飽和レベルを他の組織成分とともに検出することを可能にするように構成され、かつ動作可能である。当該装置400は、フレキシブル・プローブ403で担持され制御ユニット120に接続可能な測定ユニット（光学ユニットと音響ユニット）を含む。制御ユニット120は、前述の制御ユニットと同様である、すなわち、電源、入出力機能を有する制御パネル、表示ユニット、関数発生器、電子回路、フィルタ及びプロセッサなどをとりわけ含むコンピュータ・システムである。さらに、制御ユニット120は、光源、光検出器及び音響源を含んでよい。電気導線、光ファイバ及び／または無線手段が、制御ユニット120をフレキシブル・プローブ403で担持された測定ユニットの各要素に接続する。フレキシブル・プローブ403は、照射アセンブリ101Aに結合した光出力ポート121Aと121B及び検出アセンブリ101Bに結合した光入力ポート122Aと122Bを含む。プローブ403で担持された要素121Aと121Bは、光源（レーザ、レーザ・ダイオードまたはLEDなど）、または光ファイバ（またはファイバ束）の出力面－ファイバの入力面は、プローブ外部、例えば、制御ユニット120に含まれた光源に連結される－などであることを理解すべきである。同様に、要素122Aと122Bは、光検出器（例えば、ダイオードまたはCCDカメラ）もしくは光ファイバまたはファイバ束の入力面－ファイバの出力面は、プローブ外部に置かれた、例えば、制御ユニット120に含まれた光検出器に連結される－などである。実際の検出器がフレキシブル・プローブ403上に置かれる場合、音響出力ポート245から伝播する音波が検出器による光子の採集及び光信号の電子信号への変換に与える影響を最小にするように、各検出器は機械的及び電子的に絶縁されることが望ましい。超音波トランスデューサ装置110もプローブ403に置かれるとすれば、RFや、トランスデューサ装置により発生された他の電子信号が検出器による光子の採集及び光信号の電子信号への変換を妨害しないように当該構成はなされる。検出器のこのようなシールドリングは、適切な材料、例えば、導電性がきわめて低い材料、または検出器周囲にファラデー箱を形成するような材料による電氣的絶縁、プローブ自体または母体組織を通過する純粋な音波の伝播を減衰させる適切な材料を用いた機械的絶縁を含むであろう。検出器は、超音波トランスデューサ装置により発生される周波数及び他の周波数の機械的及び電氣的信号を絶縁する接続部品（できれば脱着可能な）を用いて接続してよい。

【0127】

検出アセンブリは、入力ポート122Aと122Bに到達する光子の振幅と位相に応答して電子



信号を発生する。これらの電子信号は、制御ユニット120のデータ処理ユーティリティに接続されて設けられた、または当該処理ユーティリティの一部として設けられたアナログまたはデジタル・フィルタ例えば、バンドパス・フィルタによりフィルタされてよい。これらのフィルタの帯域幅は固定することができ、制御ユニット120により変えることもできる。帯域幅のチューニングは、ヘテロダイン検出により、異なる帯域幅をもつ複数のフィルタにより、または各検出器に連結されたチューナブル・フィルタにより、光学的に行うことができる代替的に、フィルタは電子的なものであってもよい。

#### 【0128】

三個以上の入出力光ポートをモニタリング装置400に備えてよいことに留意すべきである。一本例では、図示を簡潔にする目的でこれらのポートは二組だけ示される。さらに、各ポートは、一本のファイバに光を結合し同ファイバからの光を分割するファイバ結合器／分割器を用いることにより、デュアル入出力光ポートとして動作してもよい。これらのポートは、使用の柔軟性を高めるために、一次元アレイまたは二次元アレイで配置されてよい。

10

#### 【0129】

望ましくは、入出力ポートは、入出力ポートの各組の間に母体組織を通る同等な光路が存在するように配置される。例えば、光入出力ポートは、同一平面上ではなく、むしろ入出力ポート間に何組かの二等辺三角形を形成するように配置される。その結果、一つの出力ポートと二つの入力ポート（またはその逆）間に同等な光路が形成される。

#### 【0130】

フレキシブル・プローブ403は、さらに、超音波出力ポート245—そこから音波255（部分円255として示す）が対象領域へ向けられる—を含む。フレキシブル・プローブ403上に置くことができ、電気導線236または無線手段で制御ユニット120内の関数発生器に接続することができる超音波トランスデューサ装置110により、音波255は発生される。代替的に、超音波トランスデューサ110は、プローブ403の外部に、例えば制御ユニット120内に置かれ、音波導波管236を用いて音波を出力ポート245へ伝送するようにしてもよい。図4の例では、出力ポート245は光入力ポートと出力ポートの間に置かれる。出力ポート245は、フレキシブル・プローブ403のどの位置（すなわち、出力ポート121Aの右側または入力ポート122Aの左側）に置いてもよい。フレキシブル・プローブ403に沿った異なる位置に数個の超音波出力ポートを、同一の超音波トランスデューサ装置または別々の超音波トランスデューサ装置につないで使用してもよい。

20

30

#### 【0131】

別々の超音波トランスデューサ装置を使用する場合、各トランスデューサ装置が同一の周波数変調の音波を発生しても、あるいは各々異なる周波数変調を発生してもよい。異なる周波数を発生する場合、制御ユニット120は、各トランスデューサ装置に結合した各出力ポートの空間的位置に従って、同じ体積中を音波として伝播し、一つまたは複数の光入力ポートで採集された光が当該トランスデューサ装置の正しい周波数変調に基づいて解析されるように変調を制御する（一つの上記トランスデューサ装置に関して後述するように）。別々のトランスデューサ装置は、同じ時間間隔（周期）で、または異なる時間間隔で音波を発生することができる。

40

#### 【0132】

フレキシブル・プローブ403は、母体組織に包まれた胎児組織2を覆う領域中の母体の皮膚10に接触して置かれる。フレキシブル・プローブ403の位置設定は、（前述のとおり）胎児に対する各光ポートと音響出力ポートの最適な位置を決定するために使用される超音波イメージング・システムを活用して行ってもよい。胎盤を含む胎児の酸素飽和度をモニタするために、異なる胎児器官または組織を使用できる。

#### 【0133】

フレキシブル・プローブ403は、粘着性パッドを使用して、またはベルトで母体腹部に圧力を加えることにより、母体皮膚10に接触して置かれる。音響出力ポート245は、ジェルまたはハイドロジェル粘着剤などの音響結合材料を用いて皮膚10に結合される。

50

## 【0134】

プローブ403の取り付けの際に、制御ユニット120は調整モードで起動される。調整モード中、制御ユニット120は、一連の音響パルスをトランスデューサに発生させる電子信号を、超音波トランスデューサ装置に接続された関数発生器に送信する。音響パルスは、超音波出力ポート245を通じて伝送され、母体組織11と胎児組織2の中を伝播する。音響パルスの一部分は、パルスが伝播中に出くわす各表面または各インピーダンス不整合層から反射される。この反射部分は、音響出力ポート245を通じて集められ、イメージング・システムの超音波トランスデューサ（測定に使用されるのと同じトランスデューサ装置110でもよい）に伝送される。イメージングに使用されるトランスデューサ装置は、単一の音響送信器、単一の音響送受信器、送信器及び／または受信器のアレイ、超音波ドップラー撮像装置、フェイズド・アレイ、または音響信号を送受信することができる完全なイメージング・システムなどである。制御ユニット120は、反射されたパルスの部分に回答してトランスデューサで生成された信号を解析し、超音波出力ポート245と胎児組織2との間の距離を決定する（出力ポート245からの音響パルスの放射から前記ポート245での反射パルスの採集までの時間差 $\Delta t$ の2分の1を組織中の音速に乗じることにより）。

10

## 【0135】

制御ユニット120は、次に、出力ポート121Aから放射された光子250が入力ポート122Aまたは122Bに到達する前に胎児組織2を伝播するように、光出力ポート121Aまたは121Bと光入力ポート122Aまたは122Bとの間にとるべき適切な距離を決定する。制御ユニット120は、少なくとも一つの出力ポートから放射され、同じ胎児組織2—そこを音波255が伝播する—を通過して伝播する光子を少なくとも一つの入力ポートが採集するように、異なる空間的位置に配置された複数の光ポートからどの出力ポートと入力ポートを使用するかを選択できる。制御ユニット120はまた、その他の光入力ポートのうちどのポートが、胎児組織2を伝播せず母体組織11を伝播する光子を採集するかを決定する。さらに、調整モード中、制御ユニット120は、モニタリング中に使用すべき所望の周波数帯域幅 $\Delta f_1$ を決定する。例えば、制御ユニット120は、光検出器に接続されたアナログまたはデジタル電子フィルタにより最適にフィルタされた帯域幅に対応する周波数帯域幅 $\Delta f_1$ を選択する。

20

## 【0136】

調整モード後、制御ユニット120は、選択された出力ポートにのみ接続された光源を調節し（時間ゲーティングを含む）、あるいは出力ポート自体を調節し、選択された入力ポートに結合された検出器により生成された信号を解析することにより、決定された入出力光ポートのアレイを作動させる。

30

## 【0137】

前述のとおり、制御ユニット120は、光検出器に接続されたアナログまたはデジタル電子フィルタにより最適にフィルタされた周波数帯域幅に対応する帯域幅として、モニタリング中に使用すべき所望の周波数帯域幅 $\Delta f_1$ を決定する。上記のフィルタが最適に伝送する帯域幅は、当該装置400の作動中、制御ユニット120により固定または変えられる。制御ユニット120は、光検出器に接続された電子フィルタにより最適に伝送可能な周波数帯域幅に対応するように関数発生器により生成された周波数帯域幅の部分を制御する。代替的に、関数発生器により生成された周波数帯域幅の部分に対応するように、フィルタの帯域幅が制御ユニット120により変えられる。制御ユニット120は、さらに、周波数帯域幅 $\Delta f_1$ 外の周波数をもつ音波が、例えば、音響パルスの異なる部分の期間に発生されるように、音波255の周波数変調を制御する。

40

## 【0138】

制御ユニット120は、周波数変調音波の時間依存発生を制御する。制御ユニット120は、胎児の酸素飽和度を判定するのに最適な信号対雑音比（SNR）が測定中に得られるように、信号取得に必要な時間期間 $\Delta t_1$ を決定する。パルス酸素測定をデータ解析に利用する場合、期間 $\Delta t_1$ は胎児の心拍間の時間差よりも短い。制御ユニット120はまた、所望の周波数帯域幅 $\Delta f_1$ （または位相）が時間期間 $\Delta t_1$ の間、胎児組織2を伝播するように胎児周波数変調パラメータを決定する。時間期間の開始は、音響パルスが胎児組織2に到達する時

50

間、およそ  $\Delta t/2$  に等しい  $t_1$  の時点あり、 $t_2$  は  $t_2 = t_1 + \Delta t_1$  により決定される。

#### 【0139】

図4の本例では、当該装置400の「モニタ・モード」または実際の測定モードでの動作が示されている。モニタ・モード中、制御ユニット120は、光子250と251を放射するために出力ポート121Aに結合した光源を起動し、光子252を放射するために出力ポート121Bに結合した光源を起動する。これらの光ポートは、別々の光源または一つ以上の共通の光源に結合されてよい。少なくとも二つの異なる波長の光を同時に放射する、単一の光源及び望ましくは二つの光源が各出力ポートに接続されるが、一つの光源が複数の出力ポートに接続されてもよい。制御ユニット120が検出ユニットの入力ポート122Bに到達する光子251と252を識別できるように、異なる出力ポートに接続された光源または出力ポート自体が、異なる時間期間中にまたは異なる特性（異なる変調周波数または位相）で起動されてよい。

10

#### 【0140】

制御ユニット120はまた、関数発生器を起動し、関数発生器は超音波トランスデューサ装置110を起動し、出力ポート245を通じて伝送される音波255を発生させる。関数発生器により生成された音波周波数（または位相）は、光子250で照射された胎児領域2の領域に到達する音波が所定の周波数帯域幅  $\Delta f_1$  を有するように、制御ユニット120により変調される。周波数帯域幅  $\Delta f_1$  が固定である場合、 $\Delta f_1$  内の周波数で変調された音波255が時間  $t_1$  に胎児組織2に到達するように、制御ユニット120は関数発生器の周波数変調を決定する。さらに、 $\Delta f_1$  内の周波数にて変調された音波255は、時間  $t_1$  に続く時間期間  $\Delta t_1$  の間、他の組織を実質的に伝播しない。したがって、入力ポート122Aと122Bに結合された光検出器が時間  $t_1$  に光子の採集を開始し時間  $t_2$  にその採集プロセスを終了するように、制御ユニットは検出アセンブリを作動させる。代替的にまたは付加的に、制御ユニット120は、出力ポート121A及び／または121Bに結合された光源が時間  $t_1$  に起動し時間  $t_2$  にその起動を終了するように制御する。時間期間  $\Delta t_1$  の間、入力ポート122A及び／または122Bは、同じ胎児組織—そこを音波255が伝播する—を通り伝播する光子を採集する（組織を通る光子伝播の時間遅延は無視される）。

20

#### 【0141】

図5は、少しだけ異なる構成のモニタリング装置500を例示する。当該装置500は、フレキシブル・プローブ403内の入出力ポート（または光源及び検出器）の配置が前述の装置400とは異なる。ここでは、光ポート121A'は（照射アセンブリに結合された）出力ポートとして機能し、光ポート121B'と122A'は（照射アセンブリと検出ユニットに結合された）入出力の両方のポートとして機能し、光ポート122B'は（検出ユニットに結合された）入力ポートとして機能する。

30

#### 【0142】

さらに、すべての入力ポートは、一定の時間期間中に特定の組織を伝播する光を採集するように時間ゲート制御されてよい。付加的または代替的に、出力ポートは、異なる時間間隔中に起動されてよい。例えば、入力ポート121B'または122B'は、それぞれ出力ポート121A'または122A'からの光の導入に続く時間間隔  $\Delta t_g$  の間、起動され、出力ポート121A'から入力ポート121B'まで伝播する光子256のみ、または出力ポート122A'から入力ポート122B'まで伝播する光子257のみが、当該時間間隔中に採集されるようにする。したがって、入力ポート122B'が同時に光子251と257を採集しないように、出力ポート121A'と122A'は異なる時間間隔において起動される。 $\Delta t_g$  と異なる時間間隔  $\Delta t_k$  の間、胎児組織2を伝播する光子250のみが検出されるように、出力ポート121A'からの光の導入に続き入力ポート122A'が起動される。以下に説明するように、時間間隔  $\Delta t_g$  の間、光入力ポートは、主に母体組織を伝播する非標識付け光を採集する。時間間隔  $\Delta t_g$  の間は、音波255は同じ体積—そこからの光は入力ポート121B'と122B'で採集される—を伝播しない。時間間隔  $\Delta t_k$  の間、入力ポートは、主に母体組織と胎児組織を伝播する標識付け光または非標識付け光を採集する。

40

#### 【0143】

50

時間間隔  $\Delta t_k$  は、前に規定した時間間隔  $\Delta t_l$  に相当し、両間隔は  $t_l$  に開始することが好ましい。間隔  $\Delta t_k$  と  $\Delta t_g$  は、血液または組織特性の実質的な変調がこれらの間隔の間に起こらないように、時間的に近傍に配置されることが好ましい。

#### 【0144】

代替的に、母体組織のみを通過するまたは母体組織と胎児組織を通過する光伝播に対応して、複数の光入力ポートを別々の時間間隔の間起動してもよく、別々の音波が、光が採集されるすべての体積を任意に伝播でき、標識付け光と非標識付け光の両方をどの入力ポートを通じて解析できるようにする。

#### 【0145】

すべての入力ポートで採集された標識付け信号及び非標識付け信号は、前述した組織のモデルAとBに基づいて、胎児の酸素飽和レベルを判定するために使用される。標識付け信号の振幅及び非標識付け信号の振幅は、時間間隔  $\Delta t_k$  と  $\Delta t_g$  の間にそれぞれ判定される。

#### 【0146】

$t_l$  に始まる時間期間  $\Delta t_l$  の間、選択された帯域幅  $\Delta f_l$  にてフィルタされた電子信号は、胎児組織2を伝播する標識付け信号の振幅に相当する。時間期間  $\Delta t_l$  —ここで超音波255の周波数は周波数帯域幅  $\Delta f_l$  外である—の間、他の組織領域を伝播する光子250は異なる変調周波数を有し、帯域幅  $\Delta f_l$  をもつフィルタにより減衰される。各光検出器に接続された電子フィルタは、 $\Delta f_l$  と異なる、最適な伝送の複数の帯域幅 ( $\Delta f_2 \dots \Delta f_n$ ) をもつことができる。時間  $t_l$  に始まる各時間期間  $\Delta t_i$  ( $i=1 \dots n$ ) —ここで  $t_l$  は、帯域幅  $\Delta f_l$  による周波数変調を有する音響パルスの部分が胎児組織2に到達する時間である—の間に、各検出器が周波数  $\Delta f_i$  で変調された光子を最適に電気信号に変換するようにチューニングされるように、検出器は構成される。

#### 【0147】

例えば、変調された超音波が、 $\Delta t_l$  と異なる時間期間 ( $\Delta t_2 \dots \Delta t_n$ ) に母体及び胎児組織を伝播するとき、異なる周波数変調での音波が胎児組織を伝播する。制御ユニット120は、周波数帯域幅  $\Delta f_l$  をもつ各電子フィルタが超音波の対応する周波数帯域幅に応じて  $t_l$  で始まる時間期間  $\Delta t_l$  にて起動されるように、超音波パルス内の異なる周波数変調の順番と持続時間に従って各フィルタを作動させる。さらに、電子フィルタは、超音波の周波数変調の発生に従って制御ユニット120により制御される可変の帯域幅をもつことができる。制御ユニット120は、すべての帯域幅においてそれに対応した時間期間中に各光検出器により生成され、各電子フィルタでフィルタされた電子信号を統合する。制御ユニット120は、胎児及び／または母体の酸素飽和レベルを判定するために各電子フィルタから受信した信号を解析する。

#### 【0148】

図4と5のいずれか一方を参照し、制御ユニット120は、母体組織—そこを光子251及び／または252 (図4) が伝播する—の特性を判定するために、検出ユニットの入力ポートの少なくとも一つに到達する、 $t_l$  で始まる時間期間  $\Delta t_l$  の間に  $\Delta f_i$  ( $i=1 \dots n$ ) とは異なる周波数帯域幅  $\Delta f_n$  にて変調されている標識付け信号を解析する。これらの信号は、母体の酸素飽和レベルを判定するために任意的に使用することができる。次に、制御ユニット120は、母体組織の特性を判定するために、前述したモデルBにおいて周波数帯域幅  $\Delta f_n$  に対応する変を有する標識付け信号を使用する。次に、制御ユニット120は、前述したとおり、モデルAを調整する。次に、制御ユニット120は、胎児の酸素飽和レベルを判定するために、モデルAに従って、検出ユニットの入力ポートに到達する、 $t_l$  で始まる同じ時間期間  $\Delta t_l$  の間に  $\Delta f_l$  に対応する周波数帯域幅にて変調されている標識付け信号を使用する。

#### 【0149】

上記の例に関して、モニタリング装置の作動中に超音波画像またはドップラー信号が取得されるように、トランスデューサ装置110は、超音波イメージング・システム及び／または超音波ドップラー撮像装置を含むことがある点に留意すべきである。作動前及び作動中、対象領域を含む組織の超音波画像が最初に取得される。制御ユニット120 (または操作者) は、最初に取得された超音波画像上でこの領域をマーキングすることで対象領域を

識別する。次に、トランスデューサ装置110は、対象領域から有効な標識付け信号を得るのに必要な期間、(操作者によって、または粘着剤を使用して)同じ位置に固定される。制御ユニット120は、トランスデューサ装置110に対する対象領域の対応する距離、角度及び大きさを判定する。次に、制御ユニット120は、前述のとおり、光の放射、および対象領域及び領域外を伝播する光の採集を行う入出力ポートを選択するように動作する(すなわち、測定中の最適な位置取りを確実にするために)。制御ユニット120は、超音波パルスの対象領域への放射が対象領域を通る光パルスの伝播と対応するように、光出力ポート及び/または光入力ポートの起動を同期させる。代替的に、制御ユニット120は、トランスデューサ装置110による音響パルスの放射を、これらのパルスの開始、持続時間及び方向が光入力及び/または出力ポートの起動の開始と持続時間に対応するように同期させる。制御ユニット120は、前述のとおり、検出アセンブリにより生成された標識付け信号及び非標識付け信号を解析し、対象領域中の被分析物(例えば、酸素化ヘモグロビン)の濃度を判定する。選択された被分析物により特徴的な吸収性または散乱性を有する異なる波長を使用することにより、複数の被分析物を同時にモニタすることもできる。制御ユニット120は、次に、操作者及び/または制御ユニット120に接続された装置により理解される他の形態の表示(たとえば、数値)とともに、超音波画像の対象領域上の被分析物の局所的な濃度を、(例えば、カラー符号化画像を用いて)同時に表示する。有効な標識付け光信号を得るために複数の超音波パルスが必要である場合は、トランスデューサ装置は超音波ビームをスキャンせずに作動され、有効な標識付け信号の取得に必要な期間、単一ビームが対象領域の方向へ放射される。トランスデューサ装置110と対象領域との間の距離及び角度が変えられるようにトランスデューサ装置を作動中に移動させる場合に適するさらに別の選択肢では、三次元超音波イメージング(非特許文献5)などの手法及びアルゴリズムを用いて、制御ユニット120は対象領域の位置を追跡する。次に、制御ユニット120は、トランスデューサ装置110の移動中、対象領域までの変化した距離と対象領域に対する変化した角度を判定し、それに応じて対応する入出力光ポートを動的に選択、起動する。

#### 【0150】

本発明の別の実施形態では、イメージング装置が、治療的または外科的手順において(ハイパワー超音波パルスまたは超音波の照射、レーザアブレーション、または化学的手順などにおいて)対象領域中の被分析物の濃度の変化をモニタするために使用される場合もある。例えば、ある組織の中の腫瘍または奇形のアブレーションのためにトランスデューサ装置110を使用してもよい。ハイパワー超音波パルスの照射中、除去される領域での処置を示す被分析物の濃度を判定するために、照射アセンブリと検出アセンブリにより光がそれぞれ放射され、採集される。代替的に、ローパワー超音波パルス(アブレーションを伴わない)が対象領域に間欠的に照射され、その間、処置を示す被分析物の濃度を判定するために、照射アセンブリと検出アセンブリによりローパワー光パルスが放射され、採集される。例えば、対象領域の酸素化がモニタされる。こうした情報は、超音波放射の適用中の処理を制御し、モニタするために使用される。

#### 【0151】

ここで、上記のモニタリング装置のいずれか一つに適用されるフレキシブル・プローブ(その全体を603と指定する)のさらに別の構成を例示する図6Aと6Bを参照する。フレキシブル・プローブ603は、ポート303~316(適切なハウジング内のファイバ端部もしくは前述の光源及び/または光検出器)及び音響出力ポート302(または音響トランスデューサ装置)を担持する、例えば電氣的絶縁材料でできたフレキシブル・サポート301を含む。図6Aは皮膚に装着可能な側から見たフレキシブル・プローブ603の底面図を示し、図6Bはフレキシブル・プローブ603の側面図を示す。光ファイバまたは電気導線330~336及び340~346は、光ポート310~316及び303~309を、それぞれ、共通のコネクタ320に接続する。絶縁電気ケーブル(または音波導波管)302は、音響出力ポート302を、制御ユニットに連結された同じコネクタ320に接続する。音響ポート302は、望ましくは、振動制御要素によりフレキシブル・サポート301に接続された超音波トランスデューサ装置327に連結される。コネクタ320は、フレキシブル・サポート301に接続された光ファイバ及びケーブルを

10

フレキシブル・プローブ603の様々な要素は、様々な方式で組み立ててよい。例えば、作動前に完全なプローブ603を組み立てておき、粘着剤325と326の底面を覆う薄膜層をユーザが剥がすだけでよいようにする。さらに別の例では、装置の作動前にはプローブ306に装着されていない粘着剤326を音響出力ポート302（望ましくは、音響トランスデューサ装置自体）に装着する。ユーザはまず、フレキシブル・サポート301を粘着剤325で皮膚に装着し、次に音響ポート302をサポート301に適切に設けられた開口に挿入する。この場合、トランスデューサ327は従来の手段でサポート301に任意に接続されて、皮膚に粘着剤326で装着される。後者は、粘着剤325の一部であってもよく、音響出力ポート302のみが、粘着剤326（両面粘着剤である）の上層部に挿入され、装着される。ユーザはまず、粘着剤325と326を皮膚に装着し、その後、音響ポート302を粘着剤326に装着し、次にサポート301を粘着剤325（両面粘着剤である）の上層部に接続する。最後に、プローブを操作できるようにするため、コネクタ320が制御ユニットからのケーブル及びファイバに接続される。フレキシブル・プローブ603の各要素及びユニットとしての完全なプローブ603は、一回使用したら廃棄してもよい（つまり、使い捨て可能）、または複数回、使用してもよい。

20

図7Aと7Bは、本発明によるフレキシブル・プローブ703のさらに別の例を示す。ここでは、サポート301は、光ポート（または光源）と複数の音響ポート302、319及び319A（または音響トランスデューサ装置）を担持する。各音響ポート302、319及び319Aは、ケーブル338、339及び339Aでそれぞれ、コネクタ320に連結される。粘着ジェル326、329及び329Aは、音響ポート302、319及び319Aをそれぞれ皮膚に結合するために使用される。同じく、各音響ポートはプローブ703から分離され、動作の準備としてユーザにより挿入されてもよい。

30

添付の請求の範囲で定義された発明の範囲を逸脱しないかぎり、上述した当該発明の実施形態に様々な変形及び修正を加えてもよいことを当業者は容易に理解するであろう。

【 0 1 5 5 】

## 40

タするための当該発明の一つの実施形態によるモニタリング装置を概略的に示す。  
【図１Ｂ】図１Ａの装置の動作方法を例示する。

【図 2】 本発明の別の実施形態によるモニタリ

【図 3 A】胎児と母体の酸素飽和度をモニタできるように構成された当該

【図 3 B】図 3A の装置を使用する当該発明の方法における主要ステップのフロー図を示す。

【図 3 C】 図 3B の方法の具体例のフロー図を示す。

【図 3 D】 羊水状態をモニタするように構成された本発明のモニタリング・システムのさ

50

らに別の例を概略的に示す。

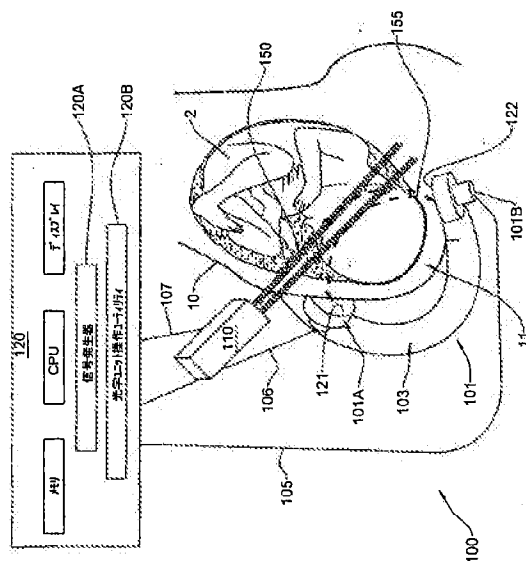
【図4】本発明のさらに別の実施形態によるモニタリング装置を概略的に示す。

【図5】本発明のさらに別の実施形態によるモニタリング装置を概略的に示す。

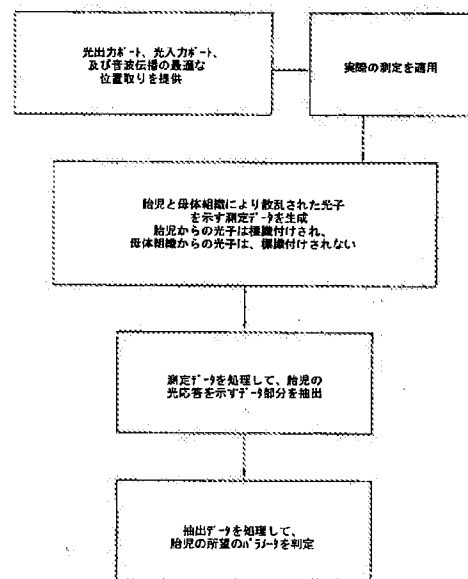
【図6】図6A及び6Bは、当該発明の一つの実施形態によるフレキシブル・プローブの底面図と側面図をそれぞれ示す。

【図7】図7A及び7Bは、当該発明の別の実施形態によるフレキシブル・プローブの底面図と側面図をそれぞれ示す。

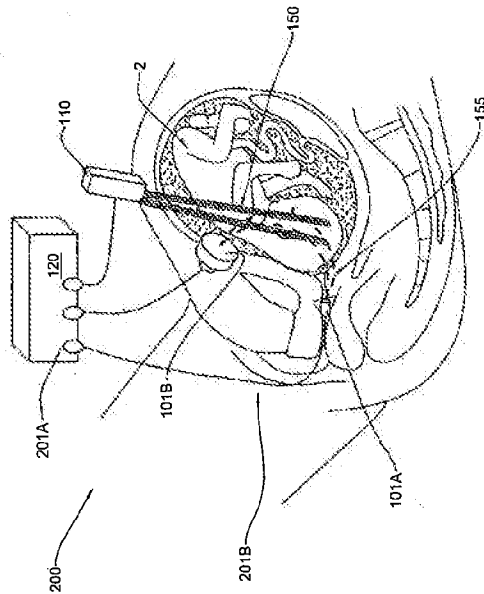
【図1A】



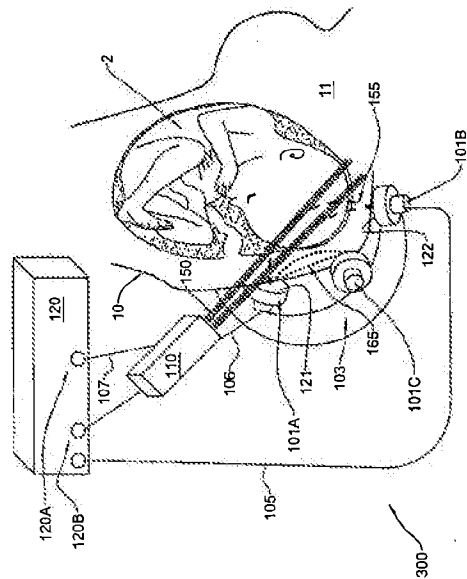
【図1B】



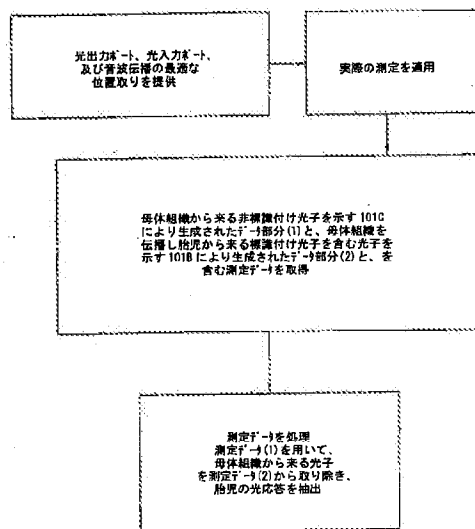
【図 2】



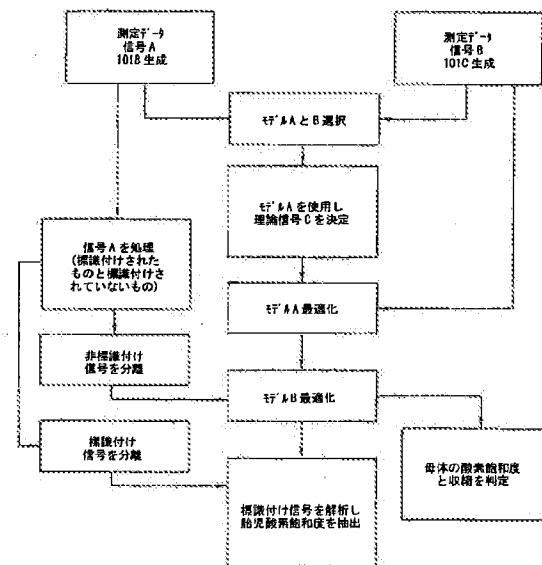
【図 3 A】



【図 3 B】

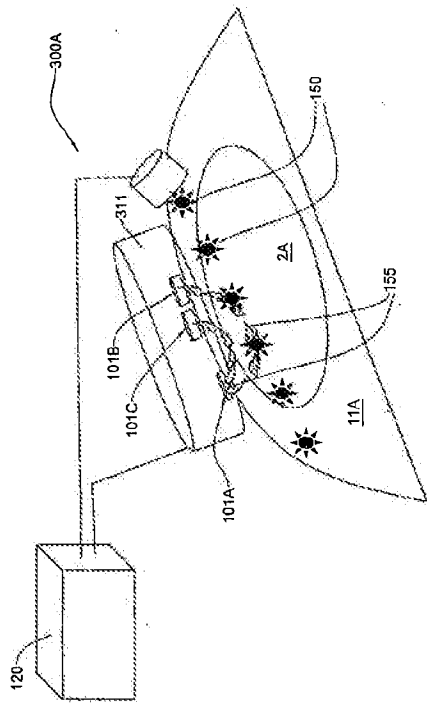


【図 3 C】

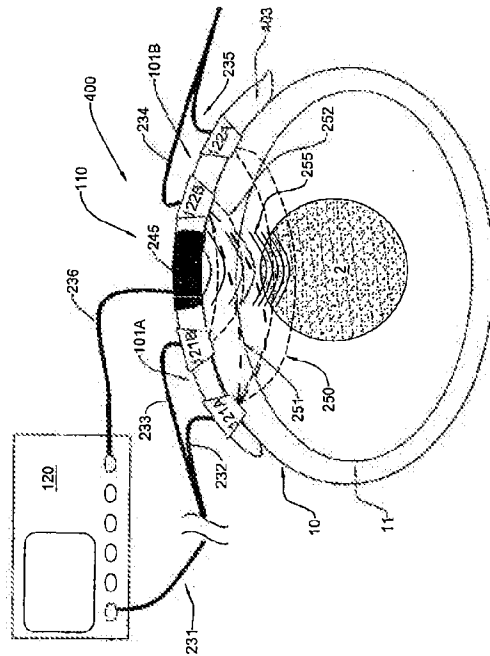




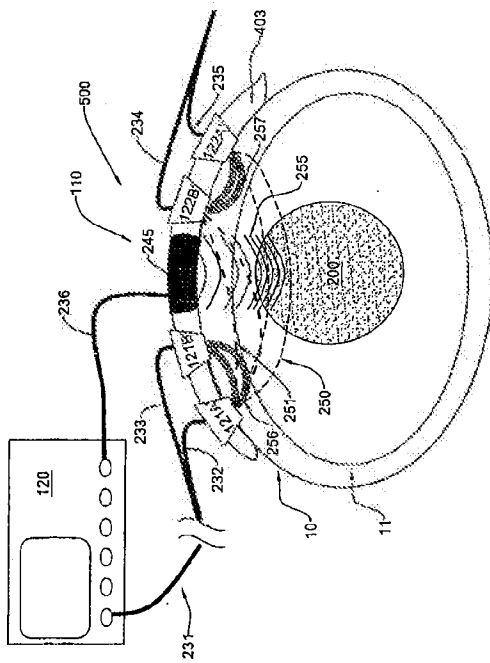
【図 3 D】



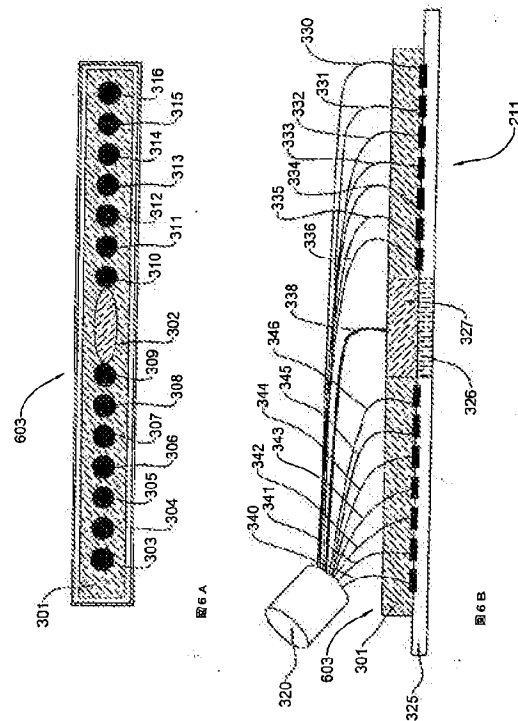
【図 4】



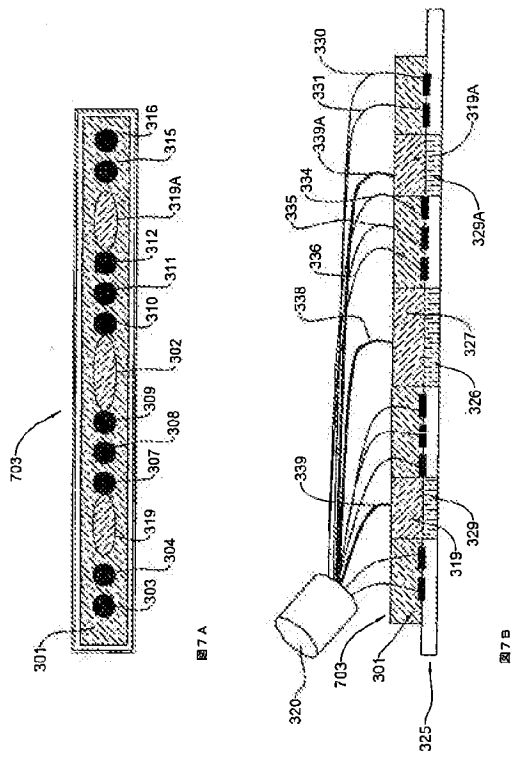
【図 5】



【図 6】



【図 7】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL04/00835

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61B 5/00		
US CL : 600/310, 323		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
U.S. : 600/310, 323, 322, 333, 336		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	US 6,738,653 B1 (SFEZ et al) 18 May 2004 (18.05.2004), column 2, line 54 - column 4, line 14; column 5, line 45 - column 6, line 33.	1, 3-6, 9-14, 16, 17, 20-23, 34-37, 39-41, 44-46, 48, 50-54, 56-61, 63-65, 70, 71, 74, 77, 83, 94
A	US 5,293,873 A (FANG) 15 March 1994 (15.03.1994), column 2, line 25 - column 4, line 31.	1-101
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
03 February 2005 (03.02.2005)		04 MAR 2005
Name and mailing address of the ISA/US		Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450		Eric F Winakur
Facsimile No. (703) 305-3230		Telephone No. 571/272-2975

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/581,376

(32)優先日 平成16年6月22日(2004.6.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 オルシャンスキー ミハエル

イスラエル国 6 2 3 3 1 テル アビブ バザリ ストリート 1 6

Fターム(参考) 2G059 AA01 AA05 BB12 BB13 CC07 CC18 EE01 EE02 EE11 FF02  
GG01 GG02 GG03 GG08 HH01 HH02 HH06 JJ02 JJ17 KK02  
KK04 MM01 MM04  
4C038 KK01 KLO5 KLO7 KMO1 KX01 KY04  
4C601 DDO3 DDO9 DE20 EE09 EE22 HH03 HH04 HH06 HH08 JB53  
KK12 KK31 LL40